



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Calpainopathies Héréditaires ou Dystrophies musculaires des ceintures
de type R1 (ex-LGMD 2A) et LGMD D4

Ce PNDS a été dirigé sous l'égide de la filière FILNEMUS par le
Pr Edoardo MALFATTI et le Pr Sabrina SACCONI



Septembre 2025

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	4
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	5
PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE :	5
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	6
INTRODUCTION	8
<i>Définition</i>	8
<i>Physiopathologie</i>	8
<i>Epidémiologie</i>	8
1 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	9
1.1 OBJECTIFS	9
1.2 METHODES.....	9
2 CALPAÏNOPATHIES : CARACTERISTIQUES CLINIQUES	10
2.1 STADES PRECOCES DE LA MALADIE	10
2.2 STADES AVANCES DE LA MALADIE	11
2.3 COMPLICATIONS PNEUMOLOGIQUES	11
2.4 AUTRES	12
3 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	12
3.1 OBJECTIF	12
3.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	12
3.3 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE / SUSPICION DU DIAGNOSTIC	13
3.3.1 <i>Examen clinique</i>	13
3.3.2 <i>Biologie</i>	13
3.3.3 <i>Imagerie Musculaire</i>	13
3.3.4. BIOPSIE MUSCULAIRE	15
4. CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC/DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	16
4.1. TEST GENETIQUE MOLECULAIRE	17
4.2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	18
5 EVALUATION DE LA SEVERITE DE LA MALADIE/ EXTENSION DE LA MALADIE/ RECHERCHE DE COMORBIDITES/ EVALUATION DES PRONOSTICS.....	20
5.1. BILAN DES DEFICIENCES.....	20
5.1.1 : <i>Déficiences motrices</i>	20
5.1.2 : <i>Déficiences articulaires</i>	21
5.1.3 : <i>Déficiences sensorielles (douleur)</i>	21
5.2. BILAN DES LIMITATIONS D'ACTIVITE	21
5.3 BILAN DES RESTRICTIONS DE PARTICIPATION	22
5.4 RECHERCHE DE COMPLICATIONS	23
5.4.1 <i>Atteinte respiratoire</i>	23
5.4.2 <i>Atteinte cardiaque</i>	24
5.4.3 <i>Évaluation du risque fracturaire</i>	24
5.4.4 <i>Évaluation nutritionnelle</i>	24
5.5. ÉVALUATION DU PRONOSTIC.....	24
6. ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT	25
6.1 MODALITES ET CONTENU DE L'INFORMATION DELIVREE	25
6.2 RISQUE POUR LES MEMBRES DE LA FAMILLE - HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE.....	26
6.3 RISQUE POUR LES MEMBRES DE LA FAMILLE - HEREDITE AUTOSOMIQUE DOMINANTE.....	27
7 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	28
7.1. OBJECTIFS	28

7.2. TRAITEMENTS	30
7.2.1 MESURES PHYSIQUES	30
7.2.1.1. <i>Kinésithérapie</i>	30
7.2.1.2 <i>Ergothérapie</i>	32
7.2.2 <i>Prise en charge chirurgicale</i>	32
7.3. ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE (AU CAS PAR CAS)	33
7.4 RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	34
8 PERSPECTIVE THERAPEUTIQUES FUTURES	35
8.1 THERAPIE GENIQUE	35
8.2. THERAPIE CELLULAIRE.....	36
9 SUIVI.....	37
9.1 OBJECTIFS	37
9.2 RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS	37
9.2.1 : <i>Bilan clinique et fonctionnel</i>	38
9.2.2 <i>Examens complémentaires</i>	38
10. SITUATIONS PARTICULIERES	39
10.1 <i>Anesthésie</i>	39
10.2 <i>Grossesse</i>	39
10.3 <i>Vaccination</i>	39
11. REGISTRES	40
ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS.....	41
COMITE DE REDACTION	41
COMITE DE LECTURE.....	41
DECLARATIONS D'INTERET	42
ANNEXE 2. COORDONNEES DU(DES) CENTRE(S) DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DE(S) L'ASSOCIATION(S) DE PATIENTS	43
ANNEXE 3. CONTACTS ET SITES UTILES :	47
ANNEXE 4. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DES MYOPATHIES EVOQUANT UNE CALPAÏNOPATHIE (LGMD R1 – CAPN3).....	48
ANNEXE 5. IRM MUSCULAIRE DES MEMBRES INFERIEURS CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE CALPAÏNOPATHIE.....	49
ANNEXE 6. BIOPSIE MUSCULAIRE	50
ANNEXE 7. ALGORITHME DIAGNOSTIQUE DES CALPAINOPATHIES	51
ANNEXE 8. SCORES ET ECHELLES	52
ANNEXE 9. FICHE A DESTINATION DU KINESITHERAPEUTE.....	54
METHODES D'EVALUATION	54
PRINCIPES DE REEDUCATION :	54
ANNEXE 10. CARTE DE SOINS ET D'URGENCE CALPAÏNOPATHIE (LGMD R1/LGMD D4)	56
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59

Liste des abréviations

CAPN3 : Calpaïne-3

CPK : Créatine Phospho-Kinase

CT-Scan : Computerized Tomography ou tomodensitométrie

EMG : Electromyogramme

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

LGMD R1 ex-LGMD2A : Limb Girdle Muscular Dystrophy ou Dystrophie Musculaire des Muscles de Ceinture de Type 2A

LGMD D4 : Limb Girdle Muscular Dystrophy ou Dystrophie Musculaire des Muscles de Ceinture autosomique dominante

NGS : Next Generation Sequencing

Pb : Paires de bases

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

STIR : Short TI Inversion Recovery

WGS : Whole Genome Sequencing

NSAD : North Star Assessment for Limb Girdle Type Muscular Dystrophies

Synthèse à destination du médecin traitant

Les calpaïnopathies sont des maladies neuromusculaires associées à une altération de la calpaïne, une protéine musculaire jouant un rôle essentiel au niveau de la cellule musculaire (remodelage, homéostasie du calcium, régulation de la myogénèse). Ces myopathies génétiques sont principalement transmises de manière autosomique récessive, et plus rarement de manière autosomique dominante.

Les calpaïnopathies de forme autosomique récessive, ou LGMD R1 (ancienne nomenclature : LGMD 2A), sont considérées comme les plus fréquentes des dystrophies musculaires des ceintures, avec une prévalence d'environ 1 cas pour 1 000 000. La maladie débute à un âge variable, entre 2 et 40 ans, et est caractérisée par une faiblesse musculaire progressive et symétrique des muscles proximaux des membres (ceintures scapulaire et/ou pelvienne). La LGMD R1 est associée à des variants bialléliques dans le gène **CAPN3** (NM_000070.2), localisés sur le chromosome 15 et codant pour la calpaïne 3.

Trois présentations cliniques distinctes sont possibles, en fonction de l'âge de début de la maladie et de la distribution de l'atteinte musculaire :

- **Forme pelvi-fémorale** : la plus fréquente, caractérisée par une faiblesse musculaire de la ceinture pelvienne, puis de la ceinture scapulaire. Elle débute généralement entre 12 et 30 ans.
- **Forme scapulo-humérale** : la faiblesse musculaire débute au niveau de la ceinture scapulaire, puis affecte la ceinture pelvienne. Le déficit moteur et le handicap sont habituellement plus modérés. Le début de la maladie est plus tardif.
- **HyperCKémie isolée** : forme habituellement observée chez les enfants ou les jeunes adultes, qui sont souvent asymptomatiques.

Les calpaïnopathies de transmission autosomique dominante, ou LGMD D4, sont très rares. Le phénotype clinique est variable (forme quasi-asymptomatique, forme classique de faiblesse des ceintures avec perte de la marche après l'âge de 60 ans, forme avec faiblesse axiale et/ou camptocormie), mais généralement plus modéré que la forme récessive.

Prise en charge diagnostique :

La maladie touche aussi bien les hommes que les femmes. Les premiers symptômes apparaissent généralement dès la fin de l'enfance, mais l'âge de début peut s'étendre jusqu'à 40 ans. L'évolution et la gravité sont variables.

Les manifestations cliniques des calpaïnopathies incluent une tendance à marcher sur la pointe des pieds, des difficultés à courir, une *scapula alata* (décollement des omoplates), une démarche dandinante et une hyperlordose. D'autres symptômes peuvent apparaître : une faiblesse musculaire symétrique des membres, plus marquée dans la partie proximale que distale, une atteinte du tronc et de la région péri-scapulaire, un déficit des muscles abdominaux, ainsi que des rétractions musculo-tendineuses (tendon d'Achille) ou une rigidité de la colonne vertébrale (« *rigid spine* »). À un stade plus avancé, les malades présentent une incapacité de monter les

escaliers, à se lever d'une chaise, à soulever des poids, et à se relever du sol. La perte de la marche survient en moyenne quinze ans après le début de la maladie (ou le recours à un fauteuil roulant se fait entre 21 et 40 ans dans environ 80 % des cas).

L'insuffisance respiratoire est en général observée aux stades avancés de la maladie et peut se traduire par une réduction de la capacité vitale pouvant atteindre 30 à 50 %. Il n'y a pas de troubles cardiaques associés.

Il peut exister une grande variabilité clinique, tant interfamiliale qu'intrafamiliale, malgré la présence d'une même altération génétique.

Le diagnostic de calpaïnopathie peut être suspecté devant la symptomatologie clinique et repose sur la réalisation d'examens complémentaires tels que :

- **Une élévation des CPK** entre 5 et 80 fois la normale.
- **L'électromyogramme (EMG)** : typiquement myopathique (montrant de petits potentiels d'unité motrice polyphasiques), mais un EMG normal peut également être observé chez des individus peu-symptomatiques et présymptomatiques.
- **L'imagerie musculaire** : met en évidence une atteinte prédominante sur les adducteurs et des ischio-jambiers ; les extenseurs de la colonne vertébrale apparaissent plus sévèrement touchés que les rotateurs.
- **La biopsie musculaire** : révèle un tableau dystrophique de sévérité variable, avec la présence de lobulations visibles sur les techniques de coloration oxydative. Plus rarement, on peut observer un infiltrat inflammatoire à éosinophiles.
- **Le diagnostic de la calpaïnopathie récessive (LGMD R1)** est confirmé par l'identification de deux variants pathogènes bialléliques dans le gène *CAPN3*.
- **Le diagnostic de la calpaïnopathie dominante (LGMD D4)** est confirmé par la mise en évidence d'un variant pathogène unique à l'état hétérozygote dans le gène *CAPN3*, avec ségrégation familiale.

Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge des patients atteints de calpaïnopathie repose en premier lieu sur une rééducation neuromusculaire : renforcement musculaire ciblé, lutte contre les rétractions et mise en place d'une activité physique d'intensité modérée. L'effort physique ne doit pas être excessif ; il convient d'éviter les exercices physiques avec des charges lourdes, notamment les contractions excentriques. Une kinésithérapie respiratoire peut être nécessaire en cas d'atteinte respiratoire et d'encombrement.

Le recours à des aides techniques telles que cannes, déambulateur ou fauteuil roulant permet de garantir l'autonomie. La chirurgie des rétractions du tendon d'Achille peut également être proposée. La chirurgie des autres articulations rétractées doit être discutée au cas par cas en consultation multidisciplinaire.

L'obésité, une perte de poids importante, les traumatismes physiques, les fractures osseuses et une immobilité prolongée peuvent aggraver la faiblesse musculaire des patients atteints de calpaïnopathies et doivent donc être pris en charge.

La mise en place d'une assistance respiratoire, notamment d'une ventilation non invasive (VNI) nocturne, est parfois nécessaire à un stade avancé.

Texte du PNDS

Introduction

Définition

Les calpaïnopathies sont des myopathies génétiques rares, causées par une altération de la protéine musculaire calpaïne-3, codée par le gène *CAPN3*. Cette pathologie provoque une faiblesse musculaire symétrique des ceintures scapulaire et pelvienne. L'âge de début de la faiblesse musculaire varie entre 2 et 40 ans. L'atteinte musculaire évolue progressivement et peut conduire à la perte de la marche. À des stades avancés, il peut exister une insuffisance respiratoire restrictive. La maladie présente une variabilité phénotypique allant de formes légères à sévères, y compris au sein d'une même famille et entre différentes familles partageant les mêmes variants pathogènes.

Physiopathologie

La calpaïne-3 joue un rôle essentiel dans la cellule musculaire :

- Il s'agit d'une protéase calcium-dépendante intervenant dans le remodelage musculaire : leur rôle est de dégrader les protéines endommagées ou inutiles, favorisant ainsi la restructuration des fibres musculaires et facilitant la régénération des tissus.
- Elle contribue au transport des ions Ca^{2+} au sein de la cellule musculaire, et intervient donc dans le couplage excitation-contraction.
- Localisée dans le cytoplasme des cellules musculaires, elle joue un rôle clef dans la régulation de la myogenèse, en contribuant à la détermination de la taille du sarcomère.

Dans les modèles animaux expérimentaux, on observe que le déficit en calpaïne-3 pourrait entraîner une variation de la taille des fibres musculaires, conduisant à une dysfonction mitochondriale, un déficit énergétique, et une plus grande sensibilité au stress oxydant.

Epidémiologie

Les calpaïnopathies autosomiques récessives, également appelées '*Limb Girdle Muscular dystrophy Recessive 1*' **LGMD R1** (anciennement LGMD 2A), représentent la forme la plus fréquente des dystrophies musculaires des ceintures, soit environ 30 % des cas en France. La forme autosomique dominante, '*Limb Girdle Muscular dystrophy Dominant 4*' ou **LGMD D4**, est très rare.

La prévalence estimée de la LGMDR1 en France, est comprise entre 10 et 70 cas par million d'habitants. Des taux de prévalence plus élevés ont été observés dans des communautés génétiquement isolées : la prévalence de la maladie a été estimée à 48 par million à la Réunion et à 69 par million au Pays Basque. Sur la base des estimations en France, entre 600 et 2500 personnes seraient atteintes par la **LGMD R1**.

Au moment de la rédaction de ce PNDS, le registre français des calpaïnopathies, coordonnée par le Pr Edoardo Malfatti et financé par l'AFM-TELETHON est en cours de déploiement et s'apprête à débiter les inclusions. Cela permettra de mieux estimer l'incidence et la prévalence de ces myopathies en France.

1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

1.1 Objectifs

L'objectif principal de ce PNDS est de :

- Fournir aux professionnels de santé les recommandations actualisées afin d'optimiser le diagnostic, le traitement et le parcours de soins pour les patients atteints de calpaïnopathie.
- Standardiser et optimiser le parcours diagnostique et thérapeutique afin de réduire le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'établissement du diagnostic.
- Servir de guide pratique pour les médecins dans la prise en charge de la maladie, notamment pour construire un parcours de soins en collaboration avec le patient, ses aidants et l'équipe soignante.
- Mettre à disposition des informations précises pour envisager et confirmer le diagnostic de calpaïnopathie.
- Établir des recommandations visant à prévenir l'aggravation de la maladie et à en ralentir l'évolution.
- Définir les modalités et l'organisation du suivi médical des patients, afin de garantir une prise en charge continue et adaptée.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Cependant, il décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de calpaïnopathie et doit être mis à jour en fonction des nouvelles données validées.

1.2 Méthodes

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Ce PNDS a été développé à partir d'une analyse critique de la littérature internationale et du « Gene Review » dédié à la calpaïnopathie. La bibliographie pertinente est présentée sous forme thématique, apportant l'argumentaire scientifique.

Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire, et les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture (Annexe 1 : Liste des participants). Le document corrigé a ensuite été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de 5 conférences téléphoniques et revue par un comité de relecture.

2 Calpaïnopathies : caractéristiques cliniques

L'acquisition de la marche est classiquement normale dans cette pathologie.

Les calpaïnopathies se caractérisent par une faiblesse musculaire progressive et symétrique des ceintures scapulaire et pelvienne. Plus rarement, des formes à début tardif (après 60 ans) ont été rapportées, avec une atteinte axiale prédominante, notamment sous forme de camptocormie.

Les trois phénotypes les plus courants de LGMD R1, définis selon la distribution de la faiblesse musculaire et l'âge de début, sont :

- **Phénotype pelvi-fémoral** : La faiblesse musculaire apparaît initialement au niveau de la ceinture pelvienne, puis s'étend secondairement à la ceinture scapulaire. Le début peut être précoce (<12 ans), à l'âge adulte (12-30 ans) ou tardif (>30 ans). Les patients avec un début précoce et une évolution rapide présentent généralement un phénotype pelvi-fémoral.
- **Phénotype scapulo-huméral** : La faiblesse musculaire débute au niveau de la ceinture scapulaire avant d'atteindre la ceinture pelvienne. L'apparition de la maladie est souvent plus tardive, avec une évolution variable mais généralement plus lente que dans le phénotype pelvi-fémoral.
- **HyperCKémie** : La présence de valeurs anormales = 3XN de Créatine PosphoKinase, peut être considérée comme un stade présymptomatique de la calpaïnopathie. Elle est généralement observée chez les enfants ou jeunes adultes atteints de LGMD R1. Un accès de rhabdomyolyse peut aussi être observé.

Plus récemment, l'analyse de grandes familles informatives a permis d'identifier de rares cas de calpaïnopathies de transmission autosomique dominante (LGMD D4). Actuellement, environ 100 cas ont été décrits dans la littérature. La LGMD D4, rapportée pour la première fois en 2016, présente une grande variabilité clinique, allant de patients presque asymptomatiques à des individus devenant dépendants du fauteuil roulant après 60 ans, dans un nombre restreint de cas. Parmi les caractéristiques importantes, on retrouve des myalgies et dorsalgies, présentes chez plus de 50 % des hétérozygotes pour le variant pathogène *CAPN3* c.643_663del21. Le début de la faiblesse musculaire survient en moyenne à 34 ans, soit 16 ans plus tard que chez les patients britanniques et danois atteints de calpaïnopathie autosomique récessive. Le phénotype de la calpaïnopathie dominante est généralement moins sévère que celui de la forme récessive.

2.1 Stades précoces de la maladie

L'âge de début de la maladie varie, avec une forme précoce (avant l'âge de 12 ans), un début à l'âge adulte, ou une forme tardive (après l'âge de 30 ans).

Classiquement, on observe :

- Une faiblesse proximale des muscles des membres inférieurs, prédominante au niveau des loges postérieures, suivie d'une faiblesse axiale des muscles paravertébraux.
- L'amyotrophie des membres inférieurs touche principalement les grands fessiers, les muscles ischio-jambiers et les mollets, puis les adducteurs. Aux membres supérieurs, l'amyotrophie concerne les triceps brachiaux et les fixateurs des omoplates, entraînant une *scapula alata* symétrique, pouvant affecter jusqu'à 19 % des patients.

À l'examen physique, on peut observer :

- Une faiblesse des muscles paravertébraux, ce qui entraîne une posture en hyperlordose avec un abdomen proéminent. Les muscles de la loge antérieure de cuisses ont une trophicité préservée.
- Une démarche dandinante, une tendance à marcher sur la pointe des pieds et des difficultés à courir.
- Une faiblesse marquée des muscles abdominaux qui peut s'installer secondairement.
- Des rétractions musculo-tendineuses, qui peuvent affecter le triceps sural (86 %), les psoas (69 %), les ischio-jambiers (63 %), ou les biceps brachiaux (56 %) au fil de l'évolution de la maladie.
- Les muscles faciaux, oculaires, de la langue et du cou sont généralement épargnés.

De manière variable, on observe également :

- Des douleurs dorso-lombaires et des myalgies qui peuvent apparaître précocement, même chez les patients peu symptomatiques.
- Une rhabdomyolyse (et/ou myoglobininurie) déclenchée par l'exercice physique, parfois observée chez des individus asymptomatiques ou présentant une atteinte musculaire légère.
- Une atrophie importante des muscles du mollet ou, plus rarement, une hypertrophie du mollet.
- Une raideur rachidienne.
- Des pieds tombants.
- Une scoliose.

2.2 Stades avancés de la maladie

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, on peut observer :

- Des difficultés, voire une incapacité, à se lever du sol, à monter les escaliers puis à se lever d'une chaise,
- Des difficultés, voire une incapacité, à soulever des poids ou à porter des charges lourdes.
- La perte de la marche survient en moyenne dans les quinze années suivant le début de la maladie. Une étude française a montré que près de la moitié de la population étudiée (44 %) devenait dépendante d'un fauteuil roulant, avec une perte d'ambulation survenant en moyenne à 28,5 ans ($\pm 9,5$).

L'atteinte respiratoire de type restrictif reste rare et survient généralement à un stade avancé de la LGMD R1. Dans une étude menée par Richard et al. (2016), 11 % des 85 patients âgés de 14 à 65 ans, suivis sur une période de quatre ans, présentaient une capacité vitale forcée inférieure à 50 %. D'autres travaux confirment que la dysfonction respiratoire est relativement fréquente aux stades évolués de la calpaïnopathie. En cas d'insuffisance respiratoire sévère, une assistance ventilatoire peut s'avérer nécessaire. Néanmoins, dans l'ensemble, les atteintes respiratoires n'ont pas d'impact significatif sur l'espérance de vie des patients atteints de calpaïnopathie.

2.4 Autres

Contrairement à d'autres formes de dystrophies musculaires, la calpaïnopathie ne s'accompagne pas d'atteinte cardiaque. Une étude systématique par IRM cardiaque réalisée sur un groupe de patients, y compris ceux présentant une forme avancée de la maladie et d'âge avancé, n'a révélé aucune atteinte cardiaque significative. Cependant, quelques cas isolés de fibrillation auriculaire ou d'altération variable de la fonction ventriculaire gauche ont été rapportés. Ces anomalies ont été principalement observées chez des patients âgés présentant des facteurs de risque cardiovasculaires sous-jacents, et leur prévalence ne semble pas différer significativement de celle de la population générale. En présence d'une cardiomyopathie, une cause alternative doit être recherchée telle qu'une cause ischémique ou une cardiopathie d'une autre cause génétique.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectif

L'établissement d'un diagnostic permettra de :

- **Reconnaître cette dystrophie musculaire** et la différencier des autres myopathies des ceintures sur la base des caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques.
- **Confirmer l'origine génétique** de la maladie.
- **Identifier une éventuelle atteinte respiratoire** à un stade avancé
- **Mettre en place une prise en charge thérapeutique adaptée** et organiser le suivi des patients.
- **Assurer un conseil génétique** aux patients et à leur famille.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale du patient atteint de calpaïnopathie est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier (neurologue/myologue). Elle est réalisée par :

- Les centres de référence ou de compétences des maladies neuromusculaires (voir Annexe 2).
- Les spécialistes les plus souvent impliqués sont : les neurologues spécialisés en pathologie neuromusculaire, les neuropédiatres, les médecins en médecine

physique et réadaptation, les généticiens, les anatomo-pathologistes, les pneumologues, les cardiologues, les psychologues et les kinésithérapeutes.

- Le médecin traitant.
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire pour écarter les diagnostics différentiels ou rechercher des comorbidités : orthopédiste, rhumatologue, interniste, radiologue, médecin du sport, etc.

Quel que soit le praticien évoquant le diagnostic, sa confirmation et la décision thérapeutique doivent être réalisées dans un centre de référence ou de compétence labellisé. Ce point est fondamental afin de coordonner l'information et la prise en charge des patients atteints de calpaïnopathie.

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Les calpaïnopathies doivent être suspectées en cas d'antécédents familiaux de la même maladie ou chez les individus présentant à la fois des signes cliniques évocateurs et des résultats d'examens compatibles.

3.3.1 Examen clinique

L'examen clinique des patients atteint de calpaïnopathie révèle des signes variés de faiblesse musculaire fixée ou HyperCKémie selon l'âge de début et les manifestations cliniques.

On observe des signes musculaires d'aspect et de sévérité variable (cf partie 2. calpainopathies : caractéristiques cliniques). Une insuffisance ventilatoire peut être présente dans les cas avancés.

Il n'y a classiquement pas d'atteinte cardiaque ou de déficit intellectuel associé.

3.3.2 Biologie

Le taux de CPK est entre 5 à 80 fois plus élevé que la normale, dès la petite enfance, particulièrement pendant la phase active de la maladie. La concentration en CPK diminue avec la progression de la maladie, à mesure que la substitution fibro-adipeuse des muscles se met en place. Dans la forme dominante de la calpaïnopathie, certains sujets présentent un taux de CPK normal.

3.3.3 Imagerie Musculaire

L'imagerie musculaire, en particulier l'IRM, est un outil essentiel pour caractériser l'atteinte musculaire dans la calpaïnopathie. Elle permet de mettre en évidence des tableaux d'atteinte caractéristiques, qui varient selon le mode de transmission (autosomique récessif ou dominant), la sévérité de la maladie et le stade évolutif

- Atteinte musculaire dans la calpainopathie récessive (LGMD R1)

L'atteinte musculaire prédomine sur les muscles des membres inférieurs et du tronc, tandis que certains groupes musculaires restent relativement préservés.

Au niveau de membres inférieurs les muscles atteints et épargnés sont représentés dans le tableau 1 :

Niveau	Muscles atteints	Muscles épargnés
Cuisse	- Biceps fémoral (chef long) - Semi-tendineux - Adducteurs (surtout grand adducteur)	- Sartorius - Gracile - Droit fémoral (souvent préservé longtemps)
<i>Loge postérieure</i>	- Biceps fémoral (chef long) - Semi-tendineux	- Semi-membraneux (souvent partiellement préservé)
<i>Loge médiale</i>	- Grand adducteur	- Gracile
<i>Loge antérieure</i>	- Vaste latéral (atteinte fréquente) - Vaste intermédiaire	- Droit fémoral (souvent épargné dans les formes modérées)
Jambe	- Gastrocnémien médial (souvent atteint précocement)	- Tibial antérieur (épargné longtemps)

Tableau 1 : Pattern musculaire IRM typique de la calpainopathie au niveau des membres inférieurs : muscles atteints vs épargnés

- Membres supérieurs et tronc

L'atteinte musculaire des membres supérieurs et du tronc suit un schéma bien défini :

- **Une atteinte importante des muscles fléchisseurs du bras**, notamment du **biceps brachial**, est observée.
- **Les muscles extenseurs de la colonne vertébrale** sont particulièrement touchés, plus sévèrement que les muscles rotateurs.
- **Les muscles abducteurs du bras** (deltoïde, supra-épineux) sont relativement préservés, permettant le maintien de certaines amplitudes de mouvement.

- Signes IRM particuliers

- Un **pseudo-signe du collagène** est parfois décrit, caractérisé par une zone centrale de signal élevé au sein du muscle, souvent appelée "**ombre centrale**". Ce phénomène, également observé dans les dystrophies du collagène VI (ex. myopathie de Bethlem), est associé à une évolution plus sévère de la maladie.

- Corrélation entre l'atteinte musculaire et les mutations CAPN3

L'ampleur de la **substitution fibro-adipeuse** est corrélée aux mutations du gène **CAPN3** :

- Les patients présentant **deux allèles nuls, qui mènent à une absence de la calpain3 au niveau musculaire (voir plus bas, Génétique moléculaire)**, montrent une atteinte plus sévère et une progression plus rapide de l'infiltration graisseuse.

- Ceux ayant **un seul ou aucun allèle nul** conservent une meilleure intégrité musculaire sur une plus longue période.
- Les scores de remplacement fibro-adipeux avec la technique IRM de Dixon, sont fortement corrélés aux **performances fonctionnelles**, notamment à la vitesse de marche et à la capacité à se lever d'une chaise.

- **Atteinte musculaire dans la forme dominante**

Dans la **forme dominante de la calpainopathie**, l'atteinte musculaire diffère de la forme récessive :

- Les **muscles paraspinaux** sont quasi totalement remplacés par du tissu adipeux, ce qui constitue une signature IRM typique.
- L'**atrophie musculaire** est plus marquée dans les muscles axiaux et scapulaires que dans les muscles des membres inférieurs.

L'identification d'un pattern spécifique d'atteinte musculaire à l'imagerie constitue un outil précieux dans le diagnostic différentiel entre les différentes dystrophies musculaires.

Par exemple :

- **Dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD)**, l'atteinte prédomine au niveau des muscles **trapèze, grand rond (*teres major*) et dentelé antérieur (*serratus anterior*)**.
- **Au niveau des membres inférieurs**, le schéma d'atteinte peut être similaire à celui observé dans certaines **dystrophies des ceintures (LGMD)**, notamment :
 - Les **sarcoglycanopathies (LGMD2C/R3 à 2F/R6)**, caractérisées par une atteinte des **muscles glutéaux et adducteurs**, avec une **épargne relative de l'ilio-psoas** et des **muscles de la jambe**.
 - La **LGMD2I/R9**, où l'atteinte initiale concerne préférentiellement le **biceps fémoral** et les **adducteurs internes**, tandis que les muscles **ischio-jambiers latéraux et intermédiaires** sont relativement préservés.

A noter que la calpainopathie peut être découverte de manière fortuite lors d'une imagerie rachidienne ou un scanner thoraco-abdominal révélant alors une atrophie graisseuse des muscles paravertébraux et fessiers

3.3.4. Biopsie Musculaire

Les techniques de conditionnement de la biopsie musculaire sont réalisées dans un service d'anatomopathologie affilié à un Centre expert en myopathologie. L'examen clinique et l'imagerie musculaire sont indispensables pour orienter le choix du site de prélèvement (1). Les indications sont actuellement limitées aux formes cliniques atypiques ou dans la mise en évidence de variants de signification indéterminée dans le gène CAPN3 ; par ailleurs, la biopsie musculaire peut aussi permettre d'orienter les cliniciens vers un diagnostic différentiel.

L'aspect morphologique classique est commun à celui des dystrophies musculaires : présence de fibres atrophiées, d'internalisation nucléaires, de lésion de nécrose-régénération des fibres musculaires, et de fibrose interstitielle endomysiale et périmysiale, ainsi que d'involution adipeuse prédominant dans le périmysium. La présence de polynucléaires éosinophiles dans les infiltrats inflammatoires est évocatrice, mais pas toujours observée. Il peut exister des aspects morphologiques trompeurs, avec des aspects nécrotiques ou inflammatoires focaux isolés, ou plus rarement un aspect de myopathie à fibres lobulées isolées.

En général, en absence d'important infiltrat inflammatoire les marqueurs inflammatoires comme l'HLA 1 et l'HLA 2 sont négatifs ainsi que le MAC (complément).

La calpaïne 3 étant une enzyme relativement fragile, elle se dégrade facilement. Il n'existe pas d'anticorps commercial permettant une détection de la calpaïne 3 par les techniques immunohistochimiques.

Une étude de la Calpaïne 3 par Western blot à partir du tissu congelé permet de quantifier ses trois isoformes, mais l'interprétation de cette technique peut être difficile, car elle est très sensible à la qualité de conservation du muscle en raison de la fragilité de l'enzyme sus-décrites.

4. Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

L'approche du test de génétique moléculaire débute par le séquençage de nouvelle génération (NGS) plus ou moins ciblé (panel, exome clinique), selon le consensus de laboratoire de la filière FILNEMUS. L'identification de variants bialléliques pathogènes ou probablement pathogènes (selon la classification ACMG (2), et les recommandations du réseau NGS-DIAG : « Homogénéisation de l'interprétation des variants de séquence générés par les analyses en NGS » dans le gène **CAPN3** permet de confirmer le diagnostic de LGMD R1.

L'identification d'un seul variant pathogène ou probablement pathogène dominant, ou encore plus rarement *de novo*, sans qu'un autre variant pathogène ou probablement pathogène ne soit identifié par séquençage du génome entier (WGS) et avec une validation fonctionnelle sur le tissu musculaire (calpaïne déficiente ou non fonctionnelle) permet de confirmer le diagnostic de LGMD D4. Si le résultat de l'analyse montre deux variants bialléliques pathogènes ou probablement pathogènes, ou un variant hétérozygote pathogène ou probablement pathogène dominant, on vérifie la ségrégation familiale et on répète l'analyse sur un deuxième échantillon.

Dans les formes plus rares à hérédité dominante, une étude de ségrégation familiale est nécessaire pour confirmer la pathogénicité du variant et exclure des cas autosomiques récessifs où le deuxième variant ne serait pas mis en évidence par les techniques d'analyses utilisées.

En revanche, si les résultats ne confirment pas le diagnostic, des études de validation fonctionnelle visant à quantifier les isoformes de la calpaïne 3 par Western Blot et des études d'ARN sont alors nécessaires.

4.1. Test génétique moléculaire

Le gène *CAPN3*, relativement grand et composé de 24 exons, est localisé sur le bras long du chromosome 15 en position 15q15.1. Un panel multigénique, le séquençage de l'exome entier et le séquençage du génome entier peuvent être utilisés en France afin de rechercher des variants sur le gène *CAPN3*. Toutefois, pour certaines variantes introniques, le séquençage de l'acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire obtenu du tissu musculaire s'avérer nécessaire. Le séquençage de Sanger est utilisé pour valider les variants et peut être recommandé si un panel multigène et/ou des tests génomiques plus complets ne sont pas disponibles et que la calpaïnopathie semble être un diagnostic probable sur la base du phénotype clinique. La forme largement plus fréquente de calpaïnopathie c'est la forme autosomique récessive (LGMDR1) liée à la présence des variantes pathogènes et probablement pathogènes à l'état homozygote ou hétérozygote composite ; des rares formes de calpaïnopathie autosomique dominante (LGMDD4) sont liées à la présence d'une seule variante hétérozygote avec un effet dominant négatif.

Gene ¹	Test Method	Proportion of Probands with Pathogenic Variants ² Detectable by This Method
	Sequence analysis ³	>95% ^{4, 5}
<i>CAPN3</i>	Gene-targeted Analyse de délétion/ duplication	<5% ⁷

Des mutations prédominantes sont observées dans des populations à forte consanguinité. En particulier les variantes p.Thr184Argfs*36 et p.Arg788Serfs*14 sont les deux variantes responsables de la quasi-totalité des cas de LGMDR1 des patients originaires de l'île de Réunion et de la région basque respectivement. Il s'agit de deux variantes provoquant un décalage du cadre de lecture '*frameshift*' considérées comme des mutations à effet fondateur, car elles sont retrouvées à une fréquence très élevée chez les patients de ces origines géographiques.

Les variantes responsables de la forme autosomique dominante (LGMDD4), sont généralement situées près du site de liaison à la calmoduline dans le gène *CAPN3*, perturbant l'activité protéolytique de la calpaïne-3. Il s'agit fréquemment de variantes faux-sens (c.1715G>C) ou délétions (c.643_663del21) avec un effet dominant négatif. Comme la calpaïne-3 active forme un homodimère, une protéine aberrante peut polymériser avec la protéine de type sauvage, rendant le complexe inactif. Une pénétrance presque complète est observée chez la plupart des patients avec un phénotype normalement moins sévère et à début plus tardif, par rapport à la forme classique récessive.

Plusieurs études de corrélation phénotype-génotype dans la LGMDR1 ont démontré que la gravité du phénotype clinique est liée à la nature des variantes et notamment à leurs effets sur la synthèse de la protéine. On peut distinguer trois génotypes selon la typologie de variantes : (i) variantes nulle/nulle ; (ii) variantes nulle/non nulle ; (iii) variantes non-nulle/non-nulle. La présence d'une variante nulle (ex. variantes nonsense, variantes frameshift) est associée à l'arrêt prématuré de la synthèse protéique avec absence de calpaïne 3 ; au contraire des variantes non-nulle (ex. variantes faux-sens) déterminent la synthèse d'une protéine partiellement fonctionnelle.

En effet, les patients porteurs d'un génotype nulle/nulle sont invariablement caractérisés par un phénotype plus sévère par rapport aux patients présentant au moins une variante non-nulle.

4.2. Diagnostic différentiel

Le **diagnostic différentiel** comprend en premier lieu les myopathies inflammatoires, puis les myopathies génétiques, en particulier les dystrophies musculaires des ceintures à transmission autosomique récessive :

- **Myosite** : problème de l'infiltration éosinophile qui peut être très importante. Reardon K. et McKelvie P. ont rapporté un cas de myosite éosinophile pouvant en réalité correspondre à une dystrophie musculaire d'apparition tardive, notamment une calpaïnopathie (Eosinophilic myositis: could it be an adult-onset dystrophy? Pract Neurol. 2022). Certaines formes de dystrophies liées à la calpaïne 3 (CAPN3) ont ainsi été initialement confondues avec des myopathies inflammatoires, et traitées à tort par corticoïdes, en raison de la présence d'un infiltrat inflammatoire à éosinophiles.

Il est donc important de rappeler que devant un tableau de myopathie avec un infiltrat éosinophile, notamment chez l'adulte, un test génétique pour le gène *CAPN3* doit être envisagé avant de conclure à une myopathie inflammatoire. Cette prudence est d'autant plus justifiée qu'une éosinophilie sanguine peut également être présente dans ces formes dystrophiques.

La question de l'expression de l'HLA classe I dans les calpaïnopathies à composante éosinophile reste peu explorée, et mériterait d'être étudiée davantage pour affiner le diagnostic différentiel avec les véritables myopathies inflammatoires, dans lesquelles la surexpression de l'HLA-I est fréquente.

- **La dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD)** partage certaines caractéristiques avec la LGMD R1 de phénotype scapulohuméral, comme une faiblesse musculaire débutant au niveau de la ceinture scapulaire, un décollement des omoplates, une élévation sérique des CPK et des changements myopathiques non spécifiques observés sur la biopsie

musculaire. Cependant, la faiblesse musculaire faciale et l'atteinte asymétrique des muscles scapulaires, qui peuvent être observées dans la FSHD, sont rares dans la calpaïnopathie, et le taux de CPK est plus bas dans la FSHD.

- **Les dystrophinopathies** comprennent un spectre de maladies musculaires associées à des variants pathogènes dans le gène DMD, codant pour la protéine dystrophine. Une dystrophinopathie a été diagnostiquée chez environ 17 % des personnes ayant un diagnostic clinique de LGMD (31 % des hommes et 13 % des femmes), soulignant le chevauchement clinique entre LGMD et les dystrophinopathies. Le diagnostic correct peut être établi chez la plupart des individus affectés par des tests de génétique moléculaire du gène DMD. Dans ces dystrophies, on note une atrophie prédominante dans le quadriceps, une atteinte cardiaque et respiratoire, une pseudo-hypertrophie des mollets et de la langue. Une atteinte cognitive peut aussi être présente. L'hérédité liée à l'X et la présence d'une atteinte cardiaque (principalement une cardiomyopathie dilatée) distinguent la DMD de la calpaïnopathie.
- **Certaines formes de sarcoglycanopathies**, incluant la dystrophie musculaire des ceintures récessive liée au sarcoglycane alpha (LGMD R3), au sarcoglycane bêta (LGMD R4), au sarcoglycane gamma (LGMD R5) et au sarcoglycane delta (LGMD R6), présentent des phénotypes cliniques souvent similaires, rendant leur distinction difficile sur la seule base des signes cliniques. L'atteinte cardiaque, présent surtout dans le LGMD R3 et la LGMD R4 permet de faire le diagnostic différentiel.
- **La dystrophie musculaire des ceintures récessive liée au gène FKRP (LGMD R9)** se caractérise par une atteinte des muscles des ceintures, un décollement des omoplates, une hypertrophie des mollets et de la langue, avec des taux élevés de **CPK**. L'atteinte cardiaque et l'atteinte respiratoire précoce dès la perte de la marche dans la LGMD R9 permet de faire le diagnostic différentiel.
- **Myopathies rétractiles (Collagénopathies, Laminopathies)** : atteinte cutanée, rétractions diffuses et précoces. Les CPK ne sont pas élevées. En revanche, il existe des similarités radiologiques (pseudo-signe du collagène).
- **Les myopathies métaboliques**, en particulier la forme tardive de la maladie de Pompe, peuvent mimer une calpaïnopathie : la calpaïnopathie a été rapportée chez des personnes souffrant d'asthénie, de myalgies, d'intolérance à l'exercice, de faiblesse musculaire proximale des membres inférieurs et de production excessive de lactates après un exercice aérobie. Les myopathies métaboliques se distinguent de la calpaïnopathie par les caractéristiques histopathologiques vacuolaires ou mitochondriales observées sur la biopsie musculaire (stockage du glycogène ou des lipides, ou absence d'anomalies).

L'association entre la rhabdomyolyse et la LGMD est moins reconnue que l'association entre la rhabdomyolyse et les myopathies métaboliques (par exemple le déficit en CPT2), ce qui conduit souvent à un diagnostic erroné ou

retardé. Certaines personnes atteintes de calpaïnopathie ont présenté des épisodes de rhabdomyolyse, une faiblesse musculaire légère et une élévation persistante des CPK à distance d'un épisode de rhabdomyolyse (alors que dans les myopathies métaboliques, les niveaux de CPK entre les épisodes de rhabdomyolyse sont le plus souvent normaux).

5 Evaluation de la sévérité de la maladie/ extension de la maladie/ recherche de comorbidités/ évaluation des pronostics

5.1. Bilan des déficiences

Il est important de pouvoir être le plus objectif possible dans le bilan initial et les bilans de suivi afin de juger de l'évolution de la maladie. Il convient d'utiliser des échelles recommandées, ainsi que des tests fonctionnels adaptés et reproductibles.

Le bilan fonctionnel est réalisé par un neurologue expert en maladies neuromusculaires ou un médecin de médecine physique et réadaptation (MPR), aidé si possible d'un kinésithérapeute et/ou d'un ergothérapeute.

La présence d'aides techniques devra être relevée.

5.1.1 : Déficiences motrices

L'interrogatoire se focalisera sur les capacités fonctionnelles, notamment :

1. La limitation fonctionnelle des membres supérieurs pour le port de charges, l'élévation et l'abduction des membres.
2. Le périmètre de marche, le nombre d'étages montés et le recours à la rampe nécessaire.
3. La fréquence et la cause des chutes (lâchage d'un membre inférieur dû à un déverrouillage du genou par faiblesse du quadriceps, accrochage du pied, ou perte d'équilibre).
4. les éventuelles difficultés lors des transferts.

L'examen clinique a pour objectif d'évaluer :

1. Les anomalies de la marche : dandinement, steppage, *recurvatum* du genou, capacité à marcher sur la pointe des pieds et sur les talons.
2. La faiblesse de la ceinture pelvienne : capacité à se relever d'une chaise sans les bras, exercices de relevé du sol.
3. L'équilibre : manœuvre de Romberg, appuis unipodaux, marche en tandem. L'évaluation de l'équilibre postural, assis et debout.
4. Les transferts.

Une mesure manuelle de la force musculaire est également effectuée.

5.1.2 : Déficiences articulaires

Un bilan articulaire des 4 membres et du rachis est indiqué. Il faut rechercher d'éventuelles rétractions musculo-tendineuses dues à l'immobilisation chez les patients très déficitaires, notamment en fauteuil roulant.

Une limitation des amplitudes articulaires peut être quantifiée à l'aide d'un goniomètre.

5.1.3 : Déficiences sensorielles (douleur)

L'évaluation de la douleur se fera par l'interrogatoire et permettra un inventaire des zones douloureuses (articulaires, tendineuses, radiculalgies...), présentes au quotidien.

L'évaluation de la douleur est d'abord qualitative.

Le type de douleur doit être précisé : douleur par excès de nociception, douleur neuropathique, douleur psychogène.

5.2. Bilan des limitations d'activité

Il s'agit d'évaluer le point sur les capacités fonctionnelles de vie courante du patient.

- d'abord par l'interrogatoire et l'examen clinique ;
- à l'aide d'échelles validées et reproductibles qui sont très utiles pour structurer l'examen, évaluer l'évolution du malade dans le cadre du traitement individuel ou le comparer à d'autres dans le cadre de protocoles de recherche clinique ;
- à l'aide de l'analyse instrumentale.

Des tests standardisés non spécifiques peuvent être réalisés :

- **Tests chronométrés** (chez le kinésithérapeute libéral ou en centre) :
 - Test de marche des 6 minutes
 - Nombre de levers d'une chaise en 1 minute
 - Time Up and Go Test (TUG)
 - Test de marche sur 10 mètres
 - Test des 4 marches
- **Tests fonctionnels non chronométrés** (chez le médecin généraliste, spécialiste ou kinésithérapeute) :
 - Score de Brooke (capacité d'élévation des membres supérieurs)
 - Grade fonctionnel de Vignos (capacité de marche dans les dystrophies musculaires)
 - Mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF)
- **Test fonctionnel spécialisé** (par un kinésithérapeute formé) :
 - La mesure de fonction motrice (MFM)
 - La mesure de la force avec l'échelle NSAD (North Star Assessment for Limb Girdle Type Muscular Dystrophies, voir Annexe)

Un grip test ou le recours à un dynamomètre peut permet de quantifier la force musculaire développée par le patient.

5.3 Bilan des restrictions de participation

La calpaïnopathie impacte souvent les activités sociales et professionnelles du patient, telles que la conduite automobile, le travail, les activités sportives et les loisirs, altérant ainsi leur qualité de vie.

La qualité de vie peut être évaluée par l'échelle « Quality of Life in Genetic Neuromuscular Disease » (QoL-gNMD).

Bilan ergothérapique

En complément du bilan fonctionnel précédemment décrit, un bilan ergothérapique peut être proposé en consultation ou, si possible, à domicile, afin d'évaluer l'accessibilité du logement et des déplacements, de faire des propositions d'adaptation et/ou de prescrire des aides techniques, en lien avec le médecin MPR.

En fonction de la sévérité de la maladie, le bilan s'attachera à évaluer les besoins suivants :

- Aides techniques pour les actes de la vie quotidienne
- Aides techniques pour les déplacements
- Aménagement du lieu de vie
- Évaluation de la conduite automobile et aménagements du véhicule
- Aménagement du lieu de travail

Le bilan ergothérapique est également utile chez l'enfant ou l'adolescent en cas d'atteinte des praxies graphiques, notamment pour la mise en place et l'utilisation de l'outil informatique en milieu scolaire

L'assistante sociale de l'équipe ou de secteur peut accompagner cette démarche en orientant le patient vers les soutiens financiers accessibles.

Nom du champ	Type de donnée	Format / Valeurs attendues	Fréquence de recueil	Commentaires
Date de consultation	Date	JJ/MM/AAAA	À chaque visite	-
Perimètre de marche				
Nombre d'étages montés				
Nombre de chutes	Numérique entier	0, 1, 2, ...	Tous les 6 ou 12 mois	Sur période définie (préciser la durée)
Douleurs musculaires	Échelle visuelle analogique (EVA) ou binaire	0–10 ou Oui / Non	À chaque visite	Peut être précisé par localisation si nécessaire
Rétractions				
Test de lever de chaise (TUG)	Numérique (secondes)	Temps en secondes	À chaque visite ou annuel	Permet d'évaluer mobilité et risque de chute
Test de 6 minutes de marche (T6M)	Numérique (mètres)	Distance parcourue en mètres	Tous les 6 ou 12 mois	Si patient ambulant
MFM (Motor Function Measure)	Numérique (score total et sous-scores)	0–100 (ou selon version MFM20 / MFM32)	Tous les 6 ou 12 mois	Standardisé, validé pour les myopathies
RULM (Upper Limb Module)	Numérique (score total)	0–37	Tous les 6 ou 12 mois	Pour patients en perte d'autonomie des membres inf.

Tableau 2. Mini Data Set Clinique Standardisé pour la Calpainopathie (LGMD R1)

5.4 Recherche de complications

5.4.1 Atteinte respiratoire

A) Données cliniques

Le médecin recherche systématiquement des symptômes et des signes en rapport avec une défaillance respiratoire : dyssomnie (réveils nocturnes fréquents, somnolence diurne excessive, sommeil non réparateur, céphalées ou nausées matinales), dyspnée, orthopnée.

B) Examens paracliniques

- Des épreuves fonctionnelles respiratoires doivent être réalisées, incluant une spirométrie simple en position assise et allongée (mesure de la capacité vitale, du

rapport CV/CV théorique), la mesure des pressions inspiratoire et expiratoire maximales (PiMax, PeMax), ainsi que du *Peak Cough Flow*. Une gazométrie est rarement nécessaire. En cas de dyssomnie, les troubles respiratoires nocturnes sont idéalement étudiés par une polysomnographie. Cependant, en raison de sa lourdeur et de son manque de disponibilité, une oxymétrie/capnographie nocturne, plus facile à réaliser, lui est souvent préférée.

L'oxymétrie par impulsions est recommandée la nuit, cette technique consiste à mesurer en continu la saturation en oxygène (SpO₂) durant le sommeil, afin de détecter une hypoventilation nocturne.

5.4.2 Atteinte cardiaque

L'absence ou la rareté d'une atteinte cardiaque chez les patients atteints de calpainopathie suggère une surveillance comme dans la population générale.

5.4.3 Évaluation du risque fracturaire

En raison des carences, de la sédentarité et des chutes possibles liées à la faiblesse musculaire, la prise en charge du patient doit inclure une évaluation du risque fracturaire ostéoporotique par une ostéodensitométrie. Si un risque fracturaire est identifié, il est conseillé de réaliser un bilan phosphocalcique et un dosage de la vitamine D chaque année. Le patient peut également être adressé à un(e) rhumatologue pour une prise en charge spécifique : en cas d'ostéoporose, un traitement adapté peut être prescrit.

5.4.4 Évaluation nutritionnelle

La prise de poids limite les capacités fonctionnelles et augmente les douleurs. L'amaigrissement insidieux doit également être repéré, en particulier lors des phases d'aggravation de la maladie, pour limiter la dénutrition et ses conséquences.

5.5. Évaluation du pronostic

Progression et variabilité

La **dystrophie musculaire des ceintures récessive de type 1 (LGMD R1)** est une maladie **lentement évolutive**.

Une étude d'histoire naturelle menée en France auprès de 85 patients atteints de LGMD R1 a montré que la détérioration de la force musculaire individuelle, évaluée par le **Manual Muscle Testing (MMT)**, entraîne une diminution de 2 à 3 % par an par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion. Cette perte équivaut à une baisse d'environ un demi-point sur le test en quatre ans. Les muscles testés dans cette évaluation comprenaient principalement les **muscles proximaux des membres inférieurs** (psoas, quadriceps, ischio-jambiers, moyen fessier), ainsi que certains muscles **des membres supérieurs** (deltoïde, biceps, triceps), reflétant le profil typique d'atteinte musculaire dans la calpainopathie.

Le **stade asymptomatique** peut être relativement **long chez certains individus**, en particulier **chez les femmes**. De plus, chez certaines personnes atteintes de **calpainopathie**, l'apparition ou l'aggravation des symptômes peut être influencée par **des facteurs environnementaux**, notamment :

- **Les maladies infectieuses**
- **L'exercice physique intense**
- **Certains traitements médicamenteux**
- **Un événement traumatique**
- **Une grossesse**

La maladie est **invariablement évolutive**, et la perte de la capacité de **déambulation** survient généralement **entre 10 et 30 ans** après le début des symptômes (**fourchette observée : 10 à 48 ans**). **La perte de la marche survient généralement plus tôt** chez les personnes ayant un **début infantile** de la maladie.

Une **progression plus rapide** a été observée **chez les hommes** par rapport aux femmes. Dans une **étude clinique sur l'histoire naturelle** de la maladie, une proportion plus élevée de **femmes marchait encore** par rapport aux hommes (**72 % contre 48 %** chez les hommes).

Enfin, une **variabilité intrafamiliale** du **phénotype clinique** a été rapportée : **dans les fratries ayant le même variant pathogène, l'âge de début et l'évolution clinique peuvent varier considérablement**, suggérant l'influence du **contexte génétique** et de **facteurs environnementaux** dans la progression de la maladie.

6. Annonce du diagnostic et information du patient

6.1 Modalités et contenu de l'information délivrée

Comme dans l'ensemble des maladies chroniques invalidantes, la qualité de l'information initiale est déterminante pour le vécu du patient, son processus d'acceptation et sa motivation à adapter son mode de vie. L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dès que le diagnostic est posé, par un médecin spécialiste appartenant à un centre de référence ou de compétences pour les maladies neuromusculaires. Cette consultation doit fournir une information juste et éclairée sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques, en précisant leurs objectifs et leurs limites. En fonction du cheminement du patient, l'annonce pourra se dérouler en plusieurs étapes. Elle comprend :

- **L'explication du diagnostic et un point sur les thérapies**
- **La planification du suivi**
- **Les possibilités de prise en charge psychologique**
- **Les possibilités de prise en charge de conseil génétique**
- **La demande de consentement pour le génotypage**

- La demande de consentement pour la participation à la collection biologique nationale
- L'information sur l'existence des associations de patients, notamment l'Association Française contre les Myopathies (AFM-Téléthon). Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération, l'échange, le dialogue, voire le soutien entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Un lien avec le médecin traitant est systématiquement établi.

Conseil génétique

La calpainopathie est généralement héritée de manière autosomique récessive. Plus rarement, elle est héritée de manière autosomique dominante. Le conseil génétique consiste à fournir aux individus et aux familles des informations sur la nature, l'hérédité et les implications des troubles génétiques, afin de les aider à prendre des décisions médicales et personnelles éclairées. La section suivante traite de l'évaluation des risques génétiques et de l'utilisation des antécédents familiaux ainsi que des tests génétiques pour clarifier le statut génétique des membres de la famille. Cette section n'est pas destinée à aborder tous les problèmes personnels, culturels ou éthiques auxquels les individus peuvent être confrontés, ni à se substituer à une consultation avec un professionnel de la génétique.

6.2 Risque pour les membres de la famille - hérédité autosomique récessive

Parents d'un cas index :

- Les parents d'un individu affecté sont des hétérozygotes obligatoires (c'est-à-dire porteurs d'un variant pathogène CAPN3).
- Les hétérozygotes (porteurs) sont asymptomatiques et ne risquent pas de développer le trouble.

Fratrie d'un cas index :

- À la conception, chaque membre de la fratrie d'un individu affecté a 25 % de chances d'être affecté, 50 % de chances d'être porteur asymptomatique et 25 % de chances de ne pas être affecté et non porteur.
- Les hétérozygotes (porteurs) sont asymptomatiques et ne risquent pas de développer le trouble.

Enfant d'un cas index :

- Les descendants d'un individu atteint sont des hétérozygotes (porteurs) obligatoires pour un variant pathogène de CAPN3.
- Dans les populations à fort taux de consanguinité, le partenaire reproducteur d'un individu affecté peut être porteur, auquel cas le risque pour la progéniture d'être affecté est de 50 %.

Autres membres de la famille :

- Chaque fratrie des parents du cas index a un risque de 50 % d'être porteur d'un variant pathogène CAPN3.

Détection de porteur (hétérozygote) :

- Le dépistage des porteurs pour les membres de la famille à risque nécessite l'identification préalable des variants pathogènes CAPN3 dans la famille.
- Si le partenaire reproducteur d'un individu affecté (ou porteur connu) appartient au même isolat génétique et présente donc un risque accru d'être porteur d'un variant pathogène CAPN3 (voir Prévalence), un test de porteur peut être demandé et généralement effectué par analyse de séquence.
- La recherche systématique chez le conjoint non-apparenté n'est pas recommandée dans le cadre du conseil génétique.

6.3 Risque pour les membres de la famille - hérédité autosomique dominante

Parents d'un cas index

À ce jour, tous les individus diagnostiqués avec une calpaïnopathie autosomique dominante ont hérité d'un variant pathogène CAPN3 d'un parent hétérozygote. Une variabilité clinique a été rapportée au sein des familles, et un parent hétérozygote peut ou non présenter des caractéristiques cliniques de calpaïnopathie.

Aucun cas de mutation *de novo* n'a été rapporté pour la forme autosomique dominante de la calpaïnopathie. Toutefois, lorsqu'un variant pathogène est identifié chez un *propositus* sans antécédents familiaux évidents, un test de génétique moléculaire des parents est recommandé. Cela permet d'exclure des causes alternatives comme un mosaïcisme germlinal chez un parent, une erreur de filiation ou d'autres facteurs pouvant expliquer l'apparente absence d'antécédents familiaux. Les antécédents familiaux de certaines personnes diagnostiquées avec une calpaïnopathie autosomique dominante peuvent être négatifs en raison de la mort précoce du parent avant l'apparition des symptômes, de l'apparition tardive de la maladie chez le parent affecté (voir Pénétrance) ou de manifestations subcliniques de la calpaïnopathie chez un parent hétérozygote. Par conséquent, des antécédents familiaux apparemment négatifs ne peuvent être confirmés que si des tests de génétique moléculaire ont été effectués sur les parents du probant.

Fratries d'un cas index

Le risque pour les frères et sœurs du *propositus* dépend du statut génétique des parents du cas index :

- Si un parent du cas index est affecté et/ou est connu pour être hétérozygote pour le variant pathogène CAPN3, le risque pour les fratries est de 50 %. Une variabilité clinique intra-familiale allant de la forme asymptomatique à la

dépendance en fauteuil roulant a été observée.

- Si le variant pathogène *CAPN3* trouvé chez le cas index ne peut pas être détecté dans l'ADN leucocytaire de l'un ou l'autre des parents, le risque pour la fratrie est présumé légèrement supérieur à celui de la population générale (bien que toujours <1 %) en raison de la possibilité théorique de mosaïcisme de la lignée germinale parentale.
- Si les deux parents ne sont pas cliniquement affectés mais n'ont pas été testés pour le variant pathogène *CAPN3*, les fratries d'un cas index restent à risque accru de calpainopathie en raison de la possibilité de pénétrance réduite chez un parent ou de la possibilité théorique de mosaïcisme germinale parental.

Progéniture d'un cas index

- Chaque enfant d'un individu atteint de calpainopathie autosomique dominante a 50 % de chances d'hériter du variant pathogène *CAPN3*.

Autres membres de la famille

- Le risque pour les autres membres de la famille dépend du statut des parents du *propositus* : si un parent porte le variant pathogène *CAPN3*, les membres de sa famille peuvent être à risque.

Planification familiale

- Le moment optimal pour déterminer le risque génétique, clarifier le statut de porteur et discuter des tests prénataux est avant la grossesse.
- Il est approprié d'offrir un conseil génétique (y compris une discussion sur les risques potentiels pour la progéniture et les options de reproduction) aux jeunes adultes affectés, porteurs ou à risque d'être porteurs (par exemple, parents asymptomatiques d'individus affectés connus).

Dépistage prénatal et diagnostic génétique préimplantatoire

- Une fois que le ou les variants pathogènes ou probablement pathogènes de *CAPN3* ont été identifiés chez un membre de la famille affecté, des tests prénataux pour une grossesse à risque accru et un diagnostic génétique préimplantatoire sont possibles et peuvent être discutés en CPDPN. Un diagnostic prénatal de calpainopathie a été proposé à des couples hétérozygotes qui avaient déjà eu un enfant atteint.

7 Prise en charge thérapeutique

7.1. Objectifs

Les objectifs de la prise en charge sont :

- Identifier les patients à traiter pour limiter les complications liées à la maladie
- Envisager des traitements complémentaires non spécifiques (kinésithérapie,

prise en charge psychologique, prise en charge nutritionnelle, activité physique adaptée, etc...).

- Prendre en charge les complications.

Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier, le plus souvent neurologue ou myologue, en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies neuromusculaires d'une part, et avec le médecin traitant d'autre part. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique.

Les spécialistes les plus souvent impliqués : neurologues, pédiatres, médecins de médecine physique et réadaptation.

Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

7.2. Traitements

À ce jour, aucun traitement curatif n'est disponible pour la calpaïnopathie. Il n'existe pas non plus de traitement pharmacologique spécifique capable d'améliorer la force musculaire ou de ralentir la progression de la maladie. Toutefois, des essais cliniques sont en cours pour explorer de nouvelles options thérapeutiques.

7.2.1 Mesures physiques

7.2.1.1. Kinésithérapie

Le manque d'options thérapeutiques et l'absence de traitements curatifs augmentent l'importance des approches préventives, de soutien et compensatoires. Un nombre croissant d'études a démontré les bénéfices de l'exercice physique à long terme chez les patients atteints de maladies neuromusculaires. Une prise en charge appropriée, adaptée à chaque individu, peut améliorer la qualité de vie et prolonger la survie. L'approche thérapeutique doit être guidée par la compréhension de l'évolution naturelle de la maladie et des complications fréquemment observées chez les patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD). Dans ce contexte, la kinésithérapie joue un rôle essentiel pour maintenir la force musculaire, les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des patients.

Il est recommandé que la prise en charge kinésithérapique soit bi-hebdomadaire, avec des séances d'une durée de 30 à 45 minutes. La durée des séances doit tenir compte des capacités du patient, de sa fatigabilité, ainsi que de sa disponibilité. Pour les patients qui ne marchent pas, il faut également prévoir des temps pour les transferts et l'installation.

En règle générale, l'effort physique ne doit pas être excessif. Les exercices physiques lourds doivent être évités, et l'intensité des exercices devra être ajustée en fonction des symptômes qui peuvent apparaître dans les jours suivant les séances. Si des myalgies ou une faiblesse musculaire sont observées, l'intensité des séances suivantes devra être réduite d'un niveau.

Chez les patients peu déficitaires, des programmes d'auto-rééducation, guidés lors de consultations spécialisées, sont à privilégier. L'utilisation de livrets d'auto-rééducation avec un carnet de suivi, ou d'applications smartphone pour créer des programmes personnalisés, peut favoriser l'adhésion et augmenter la confiance des patients dans leur programme. L'implication des familles, des auxiliaires de vie et de l'entourage du patient est également essentielle pour assurer un suivi efficace.

Les objectifs de la prise en charge kinésithérapique peuvent aborder la rééducation sous différents angles :

- **Force musculaire et fatigabilité**

En fonction des besoins du patient, le kinésithérapeute pourra se concentrer sur le maintien de la force musculaire et la prévention des contractures. Les patients peuvent bénéficier de programmes de renforcement musculaire supervisés. En début

de programme, les exercices concentriques seront privilégiés. À l'inverse, le renforcement musculaire en excentrique, plus contraignant pour les muscles malades avec une cotation MRC <4, devra être évité. Pour prévenir les crampes et favoriser la mobilité, des étirements seront réalisés, associés à des mobilisations passives des quatre membres et du tronc, ainsi qu'à des mobilisations actives ou actives assistées. La prévention des rétractions à l'aide d'étirements et d'attelles de positionnement nocturnes est importante pour maintenir les capacités fonctionnelles. Pour la LGMD R1, une attention particulière doit être portée au tendon d'Achilles, fréquemment atteint dans cette pathologie.

Du point de vue cardiovasculaire, des exercices aérobiques à faible impact peuvent être réalisés. L'objectif est de lutter contre le déconditionnement lié à la sédentarité. En fonction des capacités du patient, celui-ci pourra être orienté vers un enseignant en activité physique adaptée (EAPA) pour un programme d'endurance aérobique.

L'Activité Physique Adaptée (APA), douce, régulière et progressivement intense, pourra favoriser l'auto-entraînement. Un programme de physiothérapie passive et des exercices d'étirement devraient être institués tôt après le diagnostic afin de favoriser la mobilité, prolonger la marche et ralentir la progression de la maladie, en particulier en maintenant la souplesse articulaire. Les individus bénéficient généralement de renforcement, d'exercices aérobies à faible impact (natation, vélo stationnaire) avec un effort sous-maximal supervisé, ce qui améliore les performances cardiovasculaires, augmente l'efficacité musculaire et diminue la fatigue musculaire.

- **Posture et marche**

Un travail de la marche et des exercices d'équilibre, en statique et dynamique, peuvent être mis en place pour améliorer la confiance du patient et prévenir les risques de chutes. Ces exercices doivent être adaptés à l'environnement du patient et à ses capacités fonctionnelles.

Le kinésithérapeute, en contact régulier avec le patient, pourra suivre l'évolution de ses capacités et l'accompagner dans le choix des aides techniques les mieux adaptées à son état. Il pourra également l'aider à régler et à utiliser ces dispositifs. L'utilisation d'aides techniques adaptées (cannes, déambulateurs, fauteuils roulants, verticalisateurs, etc.) participera au maintien de l'indépendance du patient.

Le contrôle postural est un autre aspect important pour maintenir l'indépendance. Des exercices réalisés en position assise peuvent être utiles, notamment pour les patients dont le temps passé au fauteuil roulant augmente en raison de la perte d'indépendance et du risque de scoliose. L'utilisation de dispositifs ou d'orthèses de positionnement assis pourra aussi être envisagée.

- **Douleurs**

La douleur n'est pas un élément constant dans le LGMD R1. En revanche elle peut être fréquente dans les formes dominantes avec douleurs rachidiennes thoraco-lombaires. Pour la gestion des douleurs subaiguës et chroniques, il est possible de recourir à des techniques de massage ainsi qu'à l'utilisation d'appareils de neurostimulation transcutanée (TENS) à des fins analgésiques.

En complément des séances de kinésithérapie classique, des séances de balnéothérapie peuvent être proposées. Cette modalité, réalisée en apesanteur dans un environnement sécurisé et aquatique, favorise la relaxation musculaire, la prise de confiance et la réalisation d'exercices d'équilibre de niveau plus avancé.

Après certaines interventions de la LGMD R1, comme des chirurgies correctives (pied, scoliose, tendon d'Achille, scapula), le kinésithérapeute sera impliqué dans la réhabilitation du patient.

7.2.1.2 Ergothérapie

Une évaluation globale et pluridisciplinaire (médecin MPR, ergothérapeute, kinésithérapeute) est indispensable dès qu'une gêne fonctionnelle apparaît, d'autant plus s'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne (déplacement, toilette, habillage, alimentation, mais aussi écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.).

Tout matériel réalisé sur mesure (fauteuil roulant manuel ou électrique, orthèses) doit être prescrit par un médecin de MPR ou un neurologue sur les formulaires CERFA. Les aides techniques peuvent également compenser la perte de certaines capacités motrices ; les cannes, les marchettes, les orthèses et les fauteuils roulants permettent aux individus de retrouver leur indépendance. L'utilisation d'orthèses genou-cheville-pied au coucher est recommandée pour prévenir les rétractions.

7.2.2 Prise en charge chirurgicale

En général, les rétractions tendineuses ne nécessitent pas une correction chirurgicale pour maintenir la marche le plus longtemps possible. Dans des cas spécifiques, il est conseillé de discuter collégalement avec les chirurgiens orthopédiques pour prendre en charge de façon ponctuelle les déformations du pied.

7.2.3 Prise en charge respiratoire

Au stade avancé de la maladie, une insuffisance respiratoire chronique peut survenir et l'utilisation d'aides respiratoires peut être indiquée pour prolonger la survie.

- L'intervention sous forme d'assistance respiratoire nocturne en cas d'insuffisance respiratoire (par ventilation à pression positive non invasive ou à double niveau de pression -BiPap, NIV, par masque nasal) peut sauver des vies chez les personnes gravement touchées.
- La mise en évidence de désaturations significatives peut justifier l'instauration d'une ventilation non invasive (VNI) nocturne si la capacité vitale forcée est inférieure à 60 % et si la démonstration de l'hypoventilation nocturne justifie une ventilation nocturne non invasive. Si la capacité vitale forcée est inférieure à 60 % et si la démonstration de l'hypoventilation nocturne justifie une ventilation nocturne non invasive.

- Les personnes en fauteuil roulant peuvent également développer de faibles efforts contre la toux, ce qui les expose à un risque d'atélectasie, de pneumonie, d'inadéquation progressive et d'insuffisance respiratoire.
- La vaccination antigrippale annuelle, la vaccination contre le pneumocoque en cas d'immunodépression importante, ainsi que le traitement rapide des infections pulmonaires et respiratoires devraient être assurés à l'aide d'un système mécanique d'in-exsufflation (in-ex-sufflateur) pour optimiser la prise en charge des patients.

7.2.4 Nutrition

Les calpaïnopathies ne présentent pas de troubles de la déglutition, ni d'atteinte nutritionnelle secondaire. Cependant, il est important de veiller à une alimentation équilibrée afin de limiter la prise de poids qui peut aggraver le déficit moteur.

7.2.5 Prise en charge psychologique

Les cliniciens devraient prévoir et faciliter la prise de décisions pour les personnes touchées et leur famille à mesure que la maladie progresse, y compris les décisions concernant la perte de mobilité et le besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne, les complications médicales et les soins de fin de vie.

7.2.6 La prise en charge sociale

Le soutien social et affectif contribue à améliorer la qualité de vie, favorise l'engagement social et la productivité, tout en réduisant le sentiment d'isolement social. Sur le plan social, une demande de prise en charge à 100% des soins médicaux doit être réalisée par le médecin traitant. Une carte-malade agréée Ministère de la Santé doit être remise au patient, dûment remplie. Un certificat médical pour la MDPH sera rempli si besoin ; afin de solliciter une demande de macaron de stationnement, une éventuelle prestation de compensation du handicap afin d'apporter au patient une aide humaine et/ou une aide technique (aménagement de l'accessibilité du logement, aménagement du véhicule...). Une adaptation du poste de travail ou la mise en invalidité seront étudiées au cas par cas, en fonction de la gêne. Il est recommandé de remettre au patient les coordonnées des associations de patients (AFM/SRAI, mais aussi groupes de malades, adresse web des forums de patients). Un dossier de demande de financement doit être déposé auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) si le coût de l'aide technique dépasse le financement de la sécurité sociale et de la mutuelle, ou si l'aide technique n'est pas inscrite à la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Le dossier MDPH doit si possible être déposé avant 60 ans afin de simplifier les démarches.

7.3. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est l'ensemble d'activités (sensibilisation, information, apprentissage, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient et son

entourage à comprendre la maladie et les recommandations, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, le maintien de ses activités quotidiennes. Elle doit prendre en compte la personne dans sa globalité en évaluant les projets personnels, le vécu de la maladie et les connaissances dont le patient dispose. L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension par le patient et ses proches des informations en rapport avec la maladie et sa prise en charge. Le patient doit être acteur de sa prise en charge, ce qui nécessite de délivrer une information éclairée aux patients et à leurs proches concernant :

- La maladie, ses manifestations et les signes d'alarme devant conduire à une consultation
- Le mode de transmission de la maladie et l'importance du conseil génétique
- Les modalités de suivi et l'évolution de la prise en charge symptomatique selon les besoins du patient
- Les programmes d'activité physique adaptés qui lui sont appropriés et les modalités de réalisation en autonomie
- Les directives anticipées
- La vie au quotidien (vies professionnelle et familiale, voyages)
- Leurs droits (ALD, Maison Départementale des Personnes Handicapées, Prise en Charge Hospitalière, arrêt maladie, recours à un soutien psychologique).
- L'existence de sites internet institutionnels, d'Orphanet et d'associations de patients.

S'il n'existe pas à ce jour de programme d'éducation thérapeutique du patient spécifique à la calpainopathie disponible en France, en revanche, il existe un programme d'ETP sur l'activité physique adaptée dans le domaine plus général des maladies neuromusculaires et des syndromes de fatigue chronique et fibromyalgie (Arrêté ARS 17-1-2011 / CHU de St Étienne).

7.4 Recours aux associations de patients

Les associations de personnes malades

Les associations de personnes malades sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation et de donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétences, avec le soutien des filières de santé maladies rares (FILNEMUS).

Outre les centres de référence ou de compétence pour les maladies neuromusculaires (Annexe 2), un certain nombre de structures associatives (Annexe 6) peuvent concourir à l'accompagnement du patient, dont l'Association Française contre les

Myopathies

(AFM-Téléthon).

Enfin, plus d'informations sont disponibles sur le site web : <http://www.orphanet.net/> (code maladie ORPHA : 267), et le PNDS lui-même sur : www.has-sante.fr.

8 Perspective thérapeutiques futures

8.1 Thérapie Génique

Les essais cliniques de thérapie génique dans les myopathies des ceintures

Les essais cliniques de thérapie génique dans les myopathies des ceintures commencent à se multiplier, tandis que des premiers résultats arrivent et que les approches se diversifient.

Des chercheurs ont pu corriger des anomalies dans le gène de la calpaïne 3 dans des cellules souches pluripotentes induites (iPS) provenant de personnes atteintes de LGMD R1 (ex-LGMD 2A), grâce à la technique CRISPR/Cas9.

Bien qu'un effort significatif ait été fait dans tous ces domaines pour relever le défi de développer des thérapies pour LGMD R1, à ce jour, la plupart des groupes se concentrent sur la correction du défaut génétique primaire par l'utilisation de la thérapie génique du virus adéno-associé (AAV), des approches de modification transcriptionnelle (saut d'exon et induction de la lecture de codon d'arrêt) ou de la thérapie cellulaire (cellules souches et cellules souches pluripotentes induites) (5). Dans le cas particulier de LGMD R1, il existe actuellement peu d'approches thérapeutiques en cours, et jusqu'à présent, elles ne montrent qu'une efficacité modérée. Par conséquent, il est nécessaire d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant d'autres cibles de la maladie, comme celles résumées dans le Tableau1.

À ce jour, dans le modèle de souris LGMDR1, le transfert du gène *CAPN3* à base d'AAV a montré l'innocuité et l'efficacité, ce qui a entraîné une amélioration significative de la myopathologie.

Depuis plusieurs années, les chercheurs de Généthon travaillent sur une thérapie génique pour compenser l'absence de calpaïne 3, une protéine essentielle aux muscles squelettiques. Ils ont récemment identifié un mécanisme qui explique comment l'activité de la calpaïne 3 est régulée différemment dans le cœur et dans les muscles squelettiques. Bien que les chercheurs aient développé des vecteurs géniques efficaces pour restaurer cette protéine dans les muscles, ils ont constaté que l'expression de la calpaïne 3 dans le cœur pouvait être toxique. Pour surmonter cette toxicité, ils ont découvert que la régulation de l'activité de la calpaïne 3 dans les muscles squelettiques est influencée par une région de la titine, une protéine musculaire. Cette avancée permet de concevoir des thérapies géniques ciblant spécifiquement les muscles squelettiques, évitant ainsi tout effet toxique sur le cœur. En outre, le Nationwide Children's Hospital, a récemment annoncé un programme de thérapie génique utilisant le vecteur AAVrh74, conçu pour remplacer *CAPN3* dans le muscle squelettique par l'administration systémique. AAVrh74 a une forte affinité pour les cellules musculaires, avec un niveau relativement faible d'immunité préexistante. Ce

vecteur a déjà été utilisé dans d'autres programmes de thérapie génique ciblant la dystrophie musculaire de Duchenne et cinq autres LGMD.

8.2. Thérapie Cellulaire

Les thérapies cellulaires pour la calpaïnopathie représentent un domaine en pleine évolution au niveau de la recherche, avec des avancées prometteuses.

D'autres initiatives, comme l'essai clinique "*Phase 1/2a First-in-human Trial Evaluating Autologous Gene-edited Muscle Stem Cells in Limb Girdle Muscular Dystrophies (GenPHSats-bASkeT)*", visent à explorer l'efficacité des cellules souches musculaires modifiées génétiquement (GenPHSats). Ces cellules, dérivées du tissu musculaire du patient, sont modifiées in vitro avant d'être réintroduites pour régénérer les muscles affectés.

Par ailleurs, des avancées importantes ont été réalisées dans la correction génétique des cellules iPS spécifiques aux patients atteints de LGMDR1, un autre sous-type de LGMD. Ces cellules iPS corrigées génétiquement peuvent ensuite être différenciées en progéniteurs musculaires et testées in vitro et in vivo pour restaurer efficacement la fonction du gène CAPN3, qui joue un rôle central dans cette forme de dystrophie musculaire.

En conclusion, les thérapies cellulaires, qu'elles soient autologues ou allogéniques, offrent de nouvelles perspectives pour traiter la calpaïnopathie et d'autres formes de dystrophies musculaires, avec des approches allant de la modification génétique des cellules souches à l'utilisation de cellules hypoimmunogènes.

Ce tableau présente les approches thérapeutiques actuellement en cours d'évaluation dans la LGMDR1 (calpaïnopathie), en précisant pour chacune l'usage envisagé (curatif, symptomatique, compensatoire, etc.), le stade de développement (préclinique ou clinique), le statut du développement (essai actif ou terminé), ainsi que des commentaires sur l'efficacité attendue ou les résultats préliminaires disponibles.

9 Suivi

9.1 Objectifs

Le suivi permet d'évaluer la progression de la maladie dans le temps, de prescrire puis de vérifier l'efficacité des traitements symptomatiques et de prévenir les complications connues de la maladie.

Il permet plus précisément de :

- Préciser l'évolution (progression ou régression d'une atteinte antérieurement connue, dépister une atteinte non encore connue).
- Rechercher l'apparition d'une comorbidité.
- Évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie.
- Orienter le patient vers d'autres professionnels en fonction de ses besoins.
- Informer le patient des protocoles de recherche clinique et thérapeutiques en cours.
- Évaluer les connaissances du patient concernant sa maladie.
- Répondre aux questions posées par le patient.
- Prendre en compte les projets du patient (voyage, procréation, etc.).

9.2 Rythme et contenu des consultations

La prise en charge de la calpaïnopathie doit être multidisciplinaire, comprenant un bilan fonctionnel, des traitements symptomatiques et la prévention des complications connues de cette maladie.

Le caractère évolutif de la calpaïnopathie nécessite une évaluation régulière de l'intensité des troubles observés et de leurs répercussions physiques, sociales et psychologiques. **Un bilan annuel de suivi est recommandé dans un Centre de Référence ou de Compétence pour les maladies neuromusculaires.** Cependant, certaines formes frustes ou peu évolutives peuvent ne nécessiter qu'un suivi plus espacé, tous les deux ou trois ans environ.

Le bilan doit comprendre une évaluation neurologique, kinésithérapique, MPR, respiratoire, et, le cas échéant, (neuro)psychologique, ergothérapique. Le médecin référent du Centre guide l'organisation de la prise en charge multidisciplinaire. Il doit laisser une place importante à l'entretien clinique afin d'appréhender de façon informelle l'état psychologique du patient, de ses aidants et, de façon générale, de son entourage. Il donne, lorsque cela est possible, une information sur l'état des progrès et des différents essais cliniques en cours ou en développement.

Il est souhaitable d'adresser un compte-rendu synthétique du bilan au patient et aux professionnels qui le prennent en charge, simple et compréhensible, permettant une bonne communication pluridisciplinaire.

9.2.1 : Bilan clinique et fonctionnel

L'évaluation fonctionnelle sera guidée par le choix des évaluations initiales, les modalités de suivi et l'état fonctionnel du patient. La recherche de la douleur devra être systématique.

9.2.2 Examens complémentaires

9.2.2.1 : Bilan musculaire

Une IRM musculaire corps entier pourra être proposée en fonction de la disponibilité des centres, tous les 2-5 ans, selon évolution

9.2.2.2 Bilan Respiratoire

L'évaluation respiratoire consiste en la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) +/- gaz du sang artériel, voire d'une polygraphie ventilatoire ou d'une polysomnographie.

Une évaluation respiratoire annuelle est recommandée chez les patients présentant un bilan respiratoire initial anormal, des comorbidités susceptibles d'altérer la ventilation (telles qu'une BPCO, une pathologie cardiaque un IMC élevé ou une cyphoscoliose) et en cas d'atteinte motrice modérée à sévère (notamment en cas de dépendance au fauteuil roulant)

Dans les autres situations, le bilan respiratoire est indiqué en cas de plaintes évocatrices (dyspnée, sommeil non récupérateur, syndrome d'hypoventilation nocturne).

Enfin, en l'absence de suivi régulier, une évaluation de la capacité vitale est recommandée avant toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale.

9.2.2.3. Bilan Cardiologique

En l'absence d'anomalie sur le bilan initial et de symptômes évocateurs, un suivi cardiologique régulier n'est pas recommandé.

10. Situations particulières

10.1 Anesthésie

Des risques de lésions musculaires aiguës ont été rapportés avec certains anesthésiques généraux (en général des anesthésiques inhalés) et les myorelaxants utilisés dans les protocoles d'anesthésie, bien que, dans la pratique, ces problèmes semblent être rares.

Prise en charge en urgence / anesthésie

Aucune recommandation spécifique n'a été publiée pour les calpainopathies. Comme dans d'autres maladies musculaires, les anesthésies locales et locorégionales sont à privilégier par rapport aux anesthésies générales afin de limiter le risque de complications respiratoires. Celles-ci, telles que la pneumopathie de déglutition, l'atélectasie ou l'infection bronchique et la décompensation respiratoire de la maladie, surviennent surtout en cas de chirurgie thoracique ou abdominale. En cas d'anesthésie générale, une évaluation préalable de la capacité vitale est nécessaire. Les curares à demi-vie longue, tels que le pancuronium, sont à éviter, car ils semblent favoriser la survenue de complications respiratoires par rapport à ceux d'action plus courte (atracurium ou vecuronium). De même, le rocuronium semble accroître le risque de décompensation respiratoire post-opératoire. Il n'y a pas de risque d'hyperthermie maligne à proprement parler. En revanche, le suxamethonium chloride doit être évité en raison du risque potentiel d'hyperkaliémie et de rhabdomyolyse.

10.2 Grossesse.

En dehors du risque génétique, l'impact sur la grossesse et la parentalité dépend du retentissement fonctionnel de la maladie. L'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué. L'anesthésie péridurale comporte probablement moins de risques, notamment respiratoires, que l'anesthésie générale.

En cas d'atteinte des muscles respiratoires, une parfaite coordination est nécessaire entre les équipes pneumologiques et anesthésiques, notamment pour ce qui concerne les paramètres ventilatoires tout le long de la grossesse et lors de l'accouchement.

Il est recommandé d'éviter l'immobilité prolongée.

10.3 Vaccination

Il n'y a pas de contre-indications à la vaccination, cependant, il est préférable de pratiquer la vaccination dans un muscle peu atteint ou par voie sous-cutanée.

On recommande une vaccination contre la grippe et le COVID19 de façon annuelle chez ces patients. Les patients présentant une altération de la fonction respiratoire doivent aussi recevoir la vaccination contre le pneumocoque et Haemophilus.

11. Registres

Les registres de patients jouent un rôle crucial dans l'avancement de la médecine, car ils permettent une meilleure compréhension de divers aspects des maladies. Grâce à une collecte méthodique de données cliniques et démographiques, ces registres ouvrent la voie à une compréhension approfondie de la prévalence, de l'histoire naturelle, de la pathogenèse et des options de traitement des affections étudiées. Ils favorisent également une collaboration étroite entre les patients, les professionnels de santé, le milieu universitaire et l'industrie, créant ainsi une infrastructure solide pour la recherche et la prise en charge des patients. De plus, ces registres permettent d'obtenir un tableau précis du fardeau réel de la maladie pour les cohortes ciblées, des normes de soins et des préférences des patients en matière de traitement.

Dans cette optique, plusieurs registres ont été mis en place pour les maladies musculaires, dont deux se concentrent spécifiquement sur les calpaïnopathies et sont actuellement en cours d'inclusion : le Registre de la Coalition pour Guérir les Calpaïnopathies (international) et le Registre National des Calpaïnopathies financé par AFM-Téléthon en France.

Plus précisément, ce registre national français sur les calpaïnopathies est en cours de déploiement sous l'égide du Professeur Edoardo Malfatti. Ce projet vise à approfondir la connaissance de la maladie, de son épidémiologie et de son évolution naturelle en collectant des données auprès de 23 centres neuromusculaires affiliés au réseau national FILNEMUS. Les analyses et études qui en découleront contribueront à définir les critères de jugement nécessaires pour les essais cliniques futurs, y compris ceux portant sur les thérapies géniques.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Edoardo MALFATTI, Centre de référence maladies Neuromusculaires de l'Hôpital Henir Mondor, 1 Rue Gustave Eiffel, 94010 Créteil et le Pr Sabrina SACCONI, Centre de référence maladies Rares Neuromusculaires du CHU de NICE – Hôpital Pasteur 2 – 30 Voie Romaine CS 51069 06001 Nice Cedex 1.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Coordination : Pr Edoardo MALFATTI, Neurologue, Créteil, Pr Sabrina SACCONI, Neurologue, Nice

Comité de rédaction

- M. Christophe **Alimi**, Kinésithérapeute, Créteil
- Dr Anthony **Behin**, Neurologue, Paris
- Dr Françoise **Bouhour**, Neurologue, Lyon
- Dr Emmanuelle **Campana-Salort**, Neurologue, Marseille
- Dr Michele **Cavalli**, Neurologue, Nice
- Pr Robert **Carlier**, Radiologue, Paris
- Dr Pascal **Cintas**, Neurologue, Toulouse
- Dr Jean-Marie **Cuisset**, Neuropédiatre, Lille
- Pr Léonard **Feasson**, Physiologiste / Myologue, Saint-Étienne
- Dr Roseline **Froissart**, Biochimiste / Généticienne, Lyon
- Pr Manuela **Fournier**, MPR, Nice
- Dr France **Leturcq**, Généticien, Paris
- Pr Edoardo **Malfatti**, Neurologue, Créteil
- Dr Benjamin **Marty**, Radiologue, Paris
- Dr Martin **Krahn**, Généticien, Marseille
- Dr Aleksandra **Nadaj-Pakleza**, Neurologue, Strasbourg
- Pr Sabrina **Sacconi**, Neurologue, Nice
- Dr Nathalie **Streichenberger**, Anatomopathologiste, Lyon
- Dr Tanya **Stojkovic**, Neurologue, Paris
- Pr Guilhem **Solé**, Neurologue, Bordeaux
- Dr Frédérico **Torre**, Radiologue, Nice
- Mme Iman **Tahiri**, Attachée de Recherche Clinique, Créteil
- Dr Luisa **Villa**, Neurologue, Nice

Comité de lecture

- Mme Ingrid **Bernard**, Psychologue, Nice
- Mme Mélanie **Bordes**, AFM-Téléthon, Association de patients
- Pr David **Darmon**, Médecin Généraliste, Nice
- Dr Karima **Ghorab**, Neurologue, Limoges
- Mme Carole **Gavazza**, Psychologue, Marseille
- M. Jérémy **Garcia**, Kinésithérapeute, Nice
- Mme Marie-Christine **Kadaoui El Abassi**, Diététicienne, Nice
- Mme Béatrice **Loisel**, AFM-Téléthon, Association de patients

- Dr Angela **Puma**, Neurologue, Nice
- Dr Sarah **Souvannanorath**, Neurologue, Créteil
- Mr. Abderhmane **Slioui**, Chef de projet CRMR-NM, Nice
- Dr Marco **Spinazzi**, Neurologue, Angers
- Dr Vincent **Tiffreau**, Neurologue, Lille
- Pr Pascale **de Lonlay**, Coordinatrice de centre expert, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à la rédaction de ce PNDP ont rempli une déclaration publique d'intérêts. Le projet reste indépendant, puisqu'aucun membre du personnel de l'industrie pharmaceutique n'a participé à la rédaction ni à la relecture du document. Le document n'a pas été communiqué à une personne extérieure au groupe de travail et a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Ville	Services	Etablissement	Adresse	Code Postal	Responsable du site
Amiens	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU d'Amiens - Hôpital Nord	Place Victor Pauchet	80054	Dr Anne-Gaëlle LE MOING
Amiens	Consultation neuromusculaire adulte	CHU d'Amiens - Hôpital Sud	Avenue René Laennec	80480	Dr Philippe MERLE
Angers	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Angers	4 rue Larrey	49933	Dr Marco SPINAZZI (site adulte) Dr. Julien DURIGNEUX (site pédiatrique)
Bayonne	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CH de la côte Basque	13 Avenue de l'Interne Jacques Loeb	64100	Site adulte : Dr Olivier FLABEAU Site pédiatrique: Dr Leila LAZAIRO
Besançon	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Besançon, Hôpital Jean Minjot	3 Boulevard Alexandre Fleming	25030	Site adulte : Pr Laurent TATU Site pédiatrique : Dr Cécilia ALTUZARRA
Bordeaux	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin -Tripode	Place Amélie Raba-Léon	33076	Site adulte : Dr Guilhem SOLE Site pédiatrique : Dr Caroline Espil
Brest	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHRU Brest, Hôpital de la Cavale Blanche	Boulevard Tanguy Prigent	29609	Pr Sylvain BROCHARD
Caen	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Caen	Avenue Côte de Nacre	14033	Site adulte: Pr Françoise CHAPON Site pédiatrique: Dr Nathalie BACH
Cannes	Consultation neuromusculaire adulte	CH de Cannes	15 Avenue des Broussailles	6400	Dr Sylvain LACHAUD
Clermont-Ferrand	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing	1, Place Lucie Aubrac	63003	Site pédiatrique: Dr Catherine SARRET
Clermont-Ferrand	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied	58 rue Montalembert	63003	Dr Frédéric TAITHE
Créteil	Consultation neuromusculaire adulte	CHU Henri Mondor	1, rue Gustave Eiffel	94010	Site adulte : Pr Edoardo Malfatti
Dijon	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHRU Dijon - Hôpital Le Bocage	1 Boulevard Jeanne D'Arc	21000	Dr Mondher CHOUCANE
Dijon	Consultation neuromusculaire adulte	CHU Dijon, Hôpital F. Mitterrand	14 rue Paul Gaffarel	21079	Dr Agnès JACQUIN-PIQUES
Fort-de-France, Martinique	Consultation neuromusculaire adulte, consultation	CHU de Martinique -	Route de Chateauboeuf -	97261	Dr Rémi BELLANCE

	neuromusculaire pédiatrique	Hôpital P. Zobda- Quitman	Quartier La Meynard - CS		
Garches	Consultation neuromusculaire adulte	CHU Paris IdF Ouest, Hôpital Rayond Poincaré APHP	104 boulevard Raymond Poincaré	92380	Pr Pascal LAFORET Site pédiatrique: Pr Susana QUIJANO- ROY
Grenoble	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Grenoble - Hôpital Albert Michallon	Boulevard de la Chantourne	38043	Dr Klaus DIETERICH Site adulte: Dr Martial MALLARET
Grenoble	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant	Quai Yermolof - Cs 10217	38043	Dr Klaus DIETERICH Site pédiatrique : Dr Emmeline LAGRANGE
Hendaye	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	Hôpital Marin de Hendaye APHP	Route de la Corniche	64700	Dr Olivier FLABEAU
La Réunion	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	Groupe Hospitalier Sud Réunion GHSR	Terre Rouge Boissy	97400	Dr Ariane CHOUMERT
La Réunion	Consultation neuromusculaire pédiatrique	Hôpital d'Enfants ASFA	60 Rue Bertin	97400	Dr Anne PERVILLÉ
Les Abymes	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Pointe à Pitre/ Abymes	Route de Chauvel	97139	Dr Anne LANNUZEL
Lille	Consultation neuromusculaire adulte	CHU Lille - Hôpital Salengro	2 avenue Oscar Lambret	59000	Dr Céline TARD
Lille	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Lille - Hôpital Salengro	2, avenue Oscar Lambret	59037	Pr Sylvie NGUYEN THE TICH
Lyon-Bron	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Lyon HCL - GH Est	59 boulevard Pinel	69677	Dr Carole VUILLEROT
Marseille	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Timone, AP-HM	264, rue Saint Pierre	13005	Site adulte : Pr Shahram ATTARIAN Site pédiatrique : Pr Brigitte CHABROL
Montpellier	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHRU de Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac	80, rue Augustin Fliche	34295	Pr François RIVIER
Nancy	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Nancy - Hôpital Central	29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny CO n°34	54035	Pr Marc DEBOUVERIE
Nantes	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Nantes, Hôtel-Dieu	1 Place Alexis- Ricordeau	44093	Pr Yann Péréon

Nice	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Nice - Hôpital Lénval (GCS)	57, Avenue de la Californie	06202	Dr Christian RICHELME
Nice	Consultation neuromusculaire adulte	Hôpital Pasteur2	30 avenue Voie Romaine	06000	Pr Sabrina SACCONI
Nîmes	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Nîmes	4 Rue du Professeur Robert Debré	30029	Dr Dimitri RENARD
Paris	Consultation neuromusculaire adulte	Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP	47-83 Boulevard de l'Hôpital	75013	Dr Tanya STOJKOVIC
					Dr Bertrand FONTAINE
Paris	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau	26 avenue du Docteur Arnold Netter	75571	Site pédiatrique : Dr Arnaud ISAPOF
Paris	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Necker-Enfants Malades	149 rue de Sèvres	75015	Pr Isabelle DESGUERRE Pr Cyril GITIAUX
Paris	Consultation neuromusculaire adulte	Hôpital Cochin - APHP	27 rue du Faubourg Saint-Jacques	75014	Pr Karim WAHBI
Paris	Consultation neuromusculaire adulte	CHU Paris Est - Hôpital Rothschild	5 rue Santerre	75012	Pr Philippe THOUMIE
Paris	Consultation neuromusculaire adulte	CHU Paris Est - Hôpital Tenon	4 rue de la Chine	75020	Pr Sophie PERIE
Poitiers	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Poitiers	2 rue de la Milétrie	86021	Site adulte : Pr Jean Philippe NEAU Site pédiatrique : Pr Frédéric MILLOT
Reims	Consultation neuromusculaire adulte	CHU Reims - Hôpital Sébastopol	48 rue de Sébastopol	51100	Pr FC BOYER
Reims	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Reims - American Memorial Hospital	49 Rue Cognacq Jay	51092	Dr Pascal SABOURAUD
Rennes	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU Rennes, Hôpital de Pontchaillou	2 Rue Henri le Guilloux	35000	Site adulte : Dr Marier-Christine MINOT MYHIE Site pédiatrique : Dr Mélanie FRADIN
Rouen Cedex	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle	1 Rue de Germont	76031	Site adulte : Dr Lucie GUYANT-MARECHAL Site pédiatrique : Dr Ivana DABAJ
Saint Etienne	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Saint-Etienne	Adulte : service de Neurologie, Hôpital Nord	42055	Site adulte : Pr Jean-Christophe ANTOINE Site pédiatrique : Pr Vincent GAUTHERON

			Enfant : service de MPR Pédiatrique Hôpital Bellevue		
Strasbourg	Consultation neuromusculaire adulte, Consultation neuromusculaire pédiatrique	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre	1 Avenue Molière	67200	Site adulte : Dr Aleksandra NADAJ PAKLEZA Site pédiatrique : Pr Vincent LAUGEL
Toulon	Consultation neuromusculaire adulte	Hôpital d'Instruction des Armées de Toulon	2 Boulevard Sainte- Anne	83000	Pr Anthony FAIVRE
Toulouse	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants	330 avenue de Grande Bretagne - TSA 70034	31059	Dr Claude CANCES
Toulouse	Consultation neuromusculaire adulte	CHU de Toulouse - Hôpital Pierre- Paul Riquet	Place du Docteur Baylac	31059	Pr Pascal CINTAS
Tours	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHRU de Tours - Hôpital Trousseau	Avenue de la République, Chambray-lès-Tours	37044	Site adulte : Dr Sybille PELLIEUX Site pédiatrique : Dr Emmanuelle LAGRUE
Tours	Consultation neuromusculaire adulte	CHRU de Tours - Hôpital Trousseau	Avenue de la République, Chambray-lès-Tours	37044	Dr Sybille PELLIEUX
Vandoeuvre- Lès-Nancy	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois	Rue du Morvan	54511	Pr Cyril SCHWEITZER
Vannes	Consultation neuromusculaire adulte, consultation neuromusculaire pédiatrique	CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert	20 boulevard du Général Maurice Guillaudot	56017	Dr Florence DEMURGER
Villeneuve d'Ascq	Consultation neuromusculaire pédiatrique	CSSR - Marc Sautelet de Villeneuve d'Ascq	10 rue du Petit Boulevard	59650	Site pédiatrique : Dr Marie-Céline GELLEZ

Annexe 3. Contacts et sites utiles :

Associations de patients :



AFM-Téléthon (Association Française contre les Myopathies) :

Mélanie Bordes

Responsable du groupe



Groupe d'intérêt LGMD Myopathies des Ceintures de l'AFM-Téléthon

1 rue de l'Internationale BP 59 - 91002 Évry Cedex

Mail : mbordes@afm-telethon.fr

Blog : <https://www.lgmd.afm-telethon.fr>

FB : <https://www.facebook.com/gilgmd>

TW : <https://www.twitter.com/gilgmd>

1 rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Evry cedex

Tél: +33 (0)1 69 47 28 28

Site web : <http://www.afm-telethon.fr>

- Alliance Maladies Rares :

96 rue Didot - 75014 Paris

Tél : +33 (0)1 56 53 53 40

Site web : <https://www.alliance-maladies-rares.org/>

Informations générales

- Orphanet, portail des maladies rares et des médicaments orphelins : <http://www.orphanet.net/> (Rubrique : maladie de McArdle)
- Filnemus, filière de santé maladies rares neuromusculaires : <http://www.filnemus.fr/>
- Maladies Rares Info service, plateforme d'appel et d'informations des maladies rares inter-filières : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

Annexe à l'article D160-4 (ALD30) :

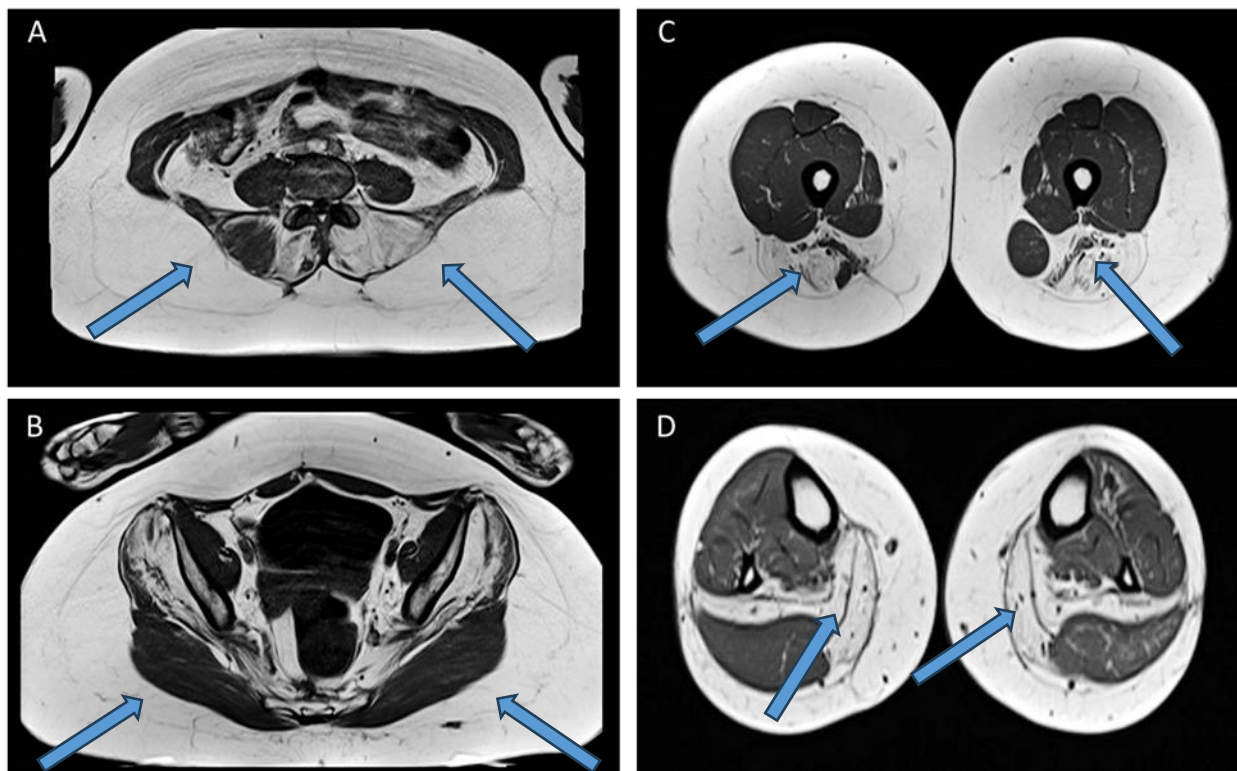
https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=05B8VOIRB4846B2B617F97F8A1B243D1B9.tpdila10v_2?idArticle=LEGIARTI000034369178&cidTexte=LEGITEXT000006073189&categorieLien=id&dateTexte=

Annexe 4. Diagnostics différentiels des myopathies évoquant une calpaïnopathie (LGMD R1 – CAPN3)

Myopathie	HyperCKémie	Distribution de la faiblesse	Atteinte symétrique	Scapula Alata	Rétractions tendineuses	Hyperlordose	Atteinte respiratoire	Atteinte cardiaque	Autres atteintes
LGMD R1 (CAPN3)	Oui	Ceintures axiale	Oui	Oui	Oui	Oui	Possible	Très rarement	Colonne raide
LGMD D4 (CAPN3)	Non	Ceinture axiale	Oui	Possible	Rare	Oui	Non	Non	Camptocormie
Myopathies nécrosantes auto-immunes	Oui	Ceintures axiales	Oui	Non	Non	Non	Oui possible	Oui possible	Evolution subaigue
FSHD1	Variable	Faciale-Scapulaire-Humérale-Jambière	Non	Oui	Non	Oui	Possible	Rare	Rétinopathie Atteinte auditive Epilepsie
Dystrophinopathies (DMD)	Oui	Proximale-Diffuse	Variable	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Atteinte cognitive Hypertrophie des mollets Hypertrophie de la langue
Sarcoglycanopathies	Oui	Proximale, ceintures pelvienne et scapulaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Possible	Oui	Progression rapide comparée à d'autres LGMD
LGMD R9 (FKRP)	Oui	Ceintures	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Hypertrophie des mollets Hypertrophie de la langue
LGMD R12 (ANO5)	Oui	Proximo-distale	Variable	Non	Non	Non	Non	Rare	Forme pseudo métabolique
Late onset Pompe disease (GAA)	Oui	Proximo-distale Ceintures scapulaire et pelvienne	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Atteinte centrale Vasculaire

Tableau 3 : Ce tableau synthétise les principaux diagnostics différentiels de la calpaïnopathie (LGMD R1), en comparant plusieurs caractéristiques cliniques et paracliniques

Annexe 5. IRM musculaire des membres inférieurs chez un patient atteint de Calpaïnopathie.



IRM musculaire des membres inférieurs, Séquence T1 avec coupes transverses :

A = Coupe centrée sur les muscles lombaires : substitution fibro-adipeuse des muscles paravertébraux

B = Pelvis : sévère substitution fibro-adipeuse bilatérale des muscles *gluteus*, *minimum gluteus*, *medium gluteus*

C = Cuisse : Sévère substitution fibro adipeuse symétrique des muscles *semitendinosus*, *semimembranosus*,

D = Jambes : Substitution fibro-adipeuse marquée et symétrique des muscles *soleus* et *gastrocnemius medialis*.

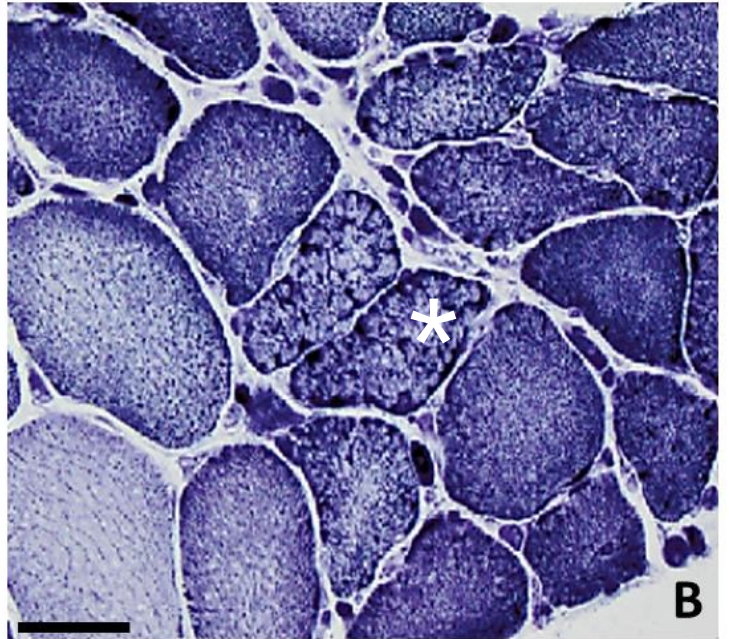
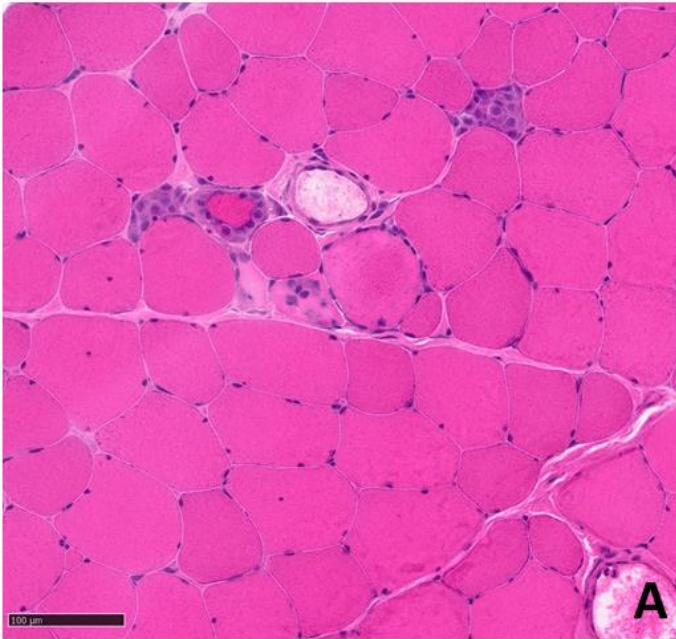
L'involution graisseuse prédomine au niveau des loges postérieures de cuisses et de jambes.

Annexe 6. Biopsie musculaire

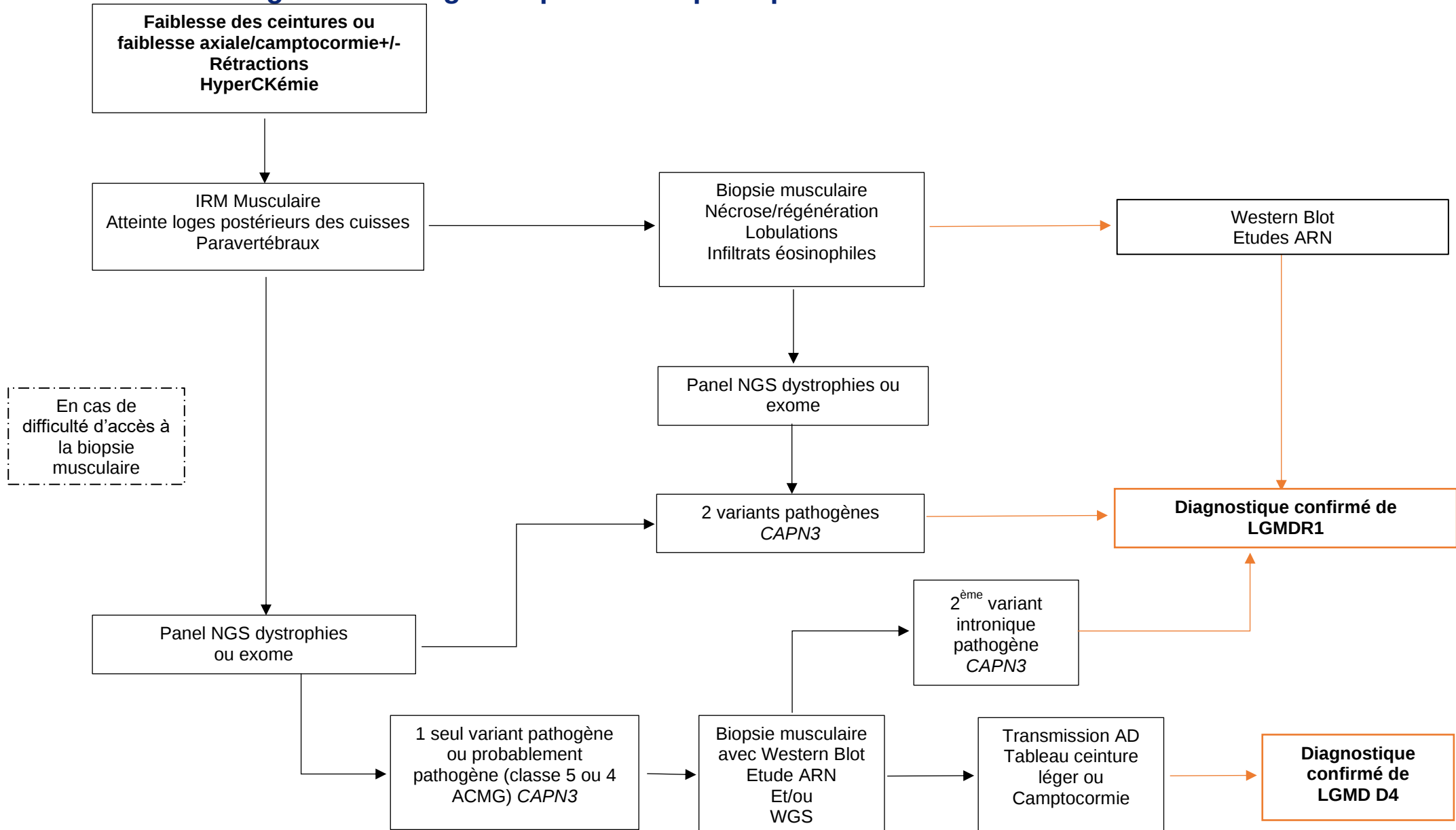
Illustration des principales lésions histopathologiques d'un patient atteint de LGMDR1

A. Hématoxyline et éosine montrant un tableau histopathologique dystrophique avec fibres en nécrose-régénération.

B. NADH-TR montrant des lobulations (indiqué par un astérisque).



Annexe 7. Algorithme Diagnostique des Calpainopathies



Annexe 8. Scores et Echelles

Score de WALTON :

0. normal
1. course difficile
2. marche difficile
3. rampe nécessaire
4. escaliers impossibles
5. lever de chaise impossible
6. marche seulement avec aide ou canne
7. fauteuil nécessaire ; tient assis, boit et mange normalement
8. assis difficile
9. assis sans aide impossible, manger boire sans aide impossible
10. confiné au lit

Score de BOSTON :

0. asymptomatique
1. fatigabilité
2. démarche anormale ou troubles de l'équilibre, 8m<10s ou 10m<12.5s
3. marche sans aide, 8m<20s ou 10m<25s
4. aide unilatérale, 8 m<20s ou 10 m<25s
5. aide unilatérale et 8 m<20s, 10 m<25s ou aide bilatérale et 8m<20s ou 10m<25s
6. aide bilatérale et 8 m>20s ou 10 m>25s
7. marche 25 pas avec aide bilatérale, fauteuil quasi permanent
8. Fauteuil roulant permanent utilisé seul
9. Fauteuil roulant permanent avec aide

Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF)

La Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF) évalue le degré d'indépendance d'une personne dans les activités de la vie quotidienne (AVQ). Elle comprend 18 items regroupés en six domaines principaux :

1. Soins personnels :

- Manger
- Toilette personnelle
- Bain/douche
- Habillement haut du corps
- Habillement bas du corps
- Hygiène personnelle (toilettes)

2. Contrôle sphinctérien :

- Contrôle de la vessie
- Contrôle des intestins

3. Mobilité :

- Transferts : Lit, chaise, fauteuil roulant
- Transferts : Toilettes
- Transferts : Baignoire/douche

4. Locomotion :

- Marche/rouler
- Escaliers

5. Communication :

- Compréhension
- Expression

6. Cognition sociale :

- Interaction sociale
- Résolution de problèmes
- Mémoire

Chaque item est noté de 1 à 7, où 1 représente une dépendance totale et 7 représente une indépendance totale. Le score total varie de 18 à 126, un score plus élevé indiquant un plus grand degré d'indépendance.

North Star Assessment for Limb Girdle Type Muscular Dystrophies (NSAD) worksheet:

Accessible sur ce site :

https://www.pod-nmd.org/wp-content/uploads/2023/11/3.NSAD_Worksheet_V1_01012020_0-BLANK.pdf

ANNEXE 9. Fiche à destination du kinésithérapeute

La prise en charge en kinésithérapie pourra comporter une phase d'évaluation et une phase de rééducation spécifiques à la pathologie.

Pour rappel le PNDS décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de LGMD R1. Il ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques etc.

METHODES D'EVALUATION

Un bilan musculaire et fonctionnel spécifique à cette maladie sera en général à prioriser et consistera en deux évaluations :

- le MMT : Manual Muscle Testing (force musculaire)
- la NSAD : North Star Assessment for Limb-Girdle Type Muscular Dystrophies (ClinRO (clinical reported outcome measure) (bilan fonctionnel)

Ce bilan peut être effectué tous les ans par le rééducateur ou le médecin selon les centres et permet d'adapter le traitement. Il est remis au patient lors de la consultation et sert de support au kinésithérapeute pour le guider dans sa rééducation. La rééducation est un facteur essentiel pour permettre une récupération complète des capacités du patient.

D'autres évaluations peuvent être réalisées :

- Bilan de la marche (dandinement, steppage, recurvatum de genou, capacité à marcher sur la pointe de pieds et sur les talons) et de l'équilibre assis et debout (ex : manœuvre de Romberg, appuis unipodaux, marche en tandem).
- Evaluation clinique des transferts,
- Evaluation de préhension : mesure avec dynamomètre/grip test.
- Évaluation des amplitudes articulaire pour rechercher des rétractions tendineuses dues à l'immobilisation.
- Test de marche des 6 minutes, 5 levers de chaise, Time Up and Go Test (TUG), Test de marche sur 10 mètres, temps pour monter 4 marches, descendre 4 marches, se relever d'une chaise.
- Score de Brooke (capacité d'élévation des membres supérieurs), Grade fonctionnel de Vignos (capacité de marche dans les dystrophies musculaires), Mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF).

PRINCIPES DE REEDUCATION :

La rééducation doit être infra douloureuse et comporter des exercices suivant les principes suivants :

Fréquence des séances de rééducation : La prise en charge en kinésithérapie pourra être bihebdomadaire.

Intensité des séances : En règle générale l'effort physique ne devra pas être trop important. Les exercices physiques lourds et excessifs seront à éviter. L'intensité des exercices sera à adapter en fonction des symptômes potentiellement présentés dans les jours suivants les séances : l'apparition de myalgies ou d'une faiblesse musculaire surajoutée doit faire diminuer d'un palier l'intensité de la séance suivante.

Type : Le type d'activité pourra être orienté sur du renforcement musculaire, de l'endurance, équilibre/proprioception/marche/transfert etc., la réalisation de tâches fonctionnelles, travail de la posture, éducation thérapeutique, prise en charge de la douleur. Le kinésithérapeute adaptera et orientera les types d'exercices réalisés durant séances de rééducation en fonction des besoins du patient.

Temps : La durée d'une séance pourra être de 30 à 45 minutes. La durée des séances doit prendre en compte des capacités, de la fatigabilité, de la disponibilité du patient et pour les patients non marchant des temps liés aux transferts et à l'installation.

Certains patients nécessiteront une prise en charge tout au long de leur vie. Des prescriptions de kinésithérapie renouvelables annuellement peuvent être mise en place.

Annexe 10. Carte de soins et d'urgence Calpaïnopathie (LGMD R1/LGMD D4)

1. Objectifs de la prise en charge en urgence

- Garantir la **sécurité** et la **stabilité** clinique du patient.
- Prévenir et traiter rapidement les **complications aiguës**.
- Éviter les **interventions** et **médicaments** potentiellement **délétères** pour le patient.
- Favoriser une **communication rapide** avec le **centre de référence neuromusculaire** du patient

2. Situations d'urgence rencontrées

2.1 Insuffisance respiratoire aiguë

L'insuffisance respiratoire aiguë chez le patient atteint de Calpaïnopathie est un événement relativement rare par rapport à d'autres formes de dystrophie musculaire des ceintures (ex. les sarcoglycanopathies). Toutefois, elle peut survenir dans les stades plus avancés de la maladie, sous forme de déficit ventilatoire restrictif, avec un risque potentiel d'aggravation aiguë.

Conduite à tenir :

- Privilégier la **position assise** ou **semi-assise**
- **Ne pas attendre les signes cliniques de détresse respiratoire pour agir** (ils sont souvent absents)
- **Ne pas se fier aux gaz du sang** qui sont peu perturbés en cas d'insuffisance respiratoire aiguë
- **Se méfier de l'oxygénothérapie à haut débit** chez un malade non ventilé
- **Utiliser facilement la ventilation non invasive** en cas d'hypoventilation alvéolaire en l'absence de troubles de la déglutition (normalement absents)
- **Dépister précocement les troubles respiratoires du sommeil**

2.2 Encombrement bronchique

L'accumulation des sécrétions au niveau des bronches, peut entraîner une obstruction partielle ou totale des voies aériennes, gênant ainsi la ventilation pulmonaire et favorisant les infections respiratoires.

Conduite à tenir :

- **Prévoir une aide à la toux** : hyperinsufflation, AMBU, humidification, manœuvres de toux assisté (Percussionnaire, Cough assist)
- **Ne pas utiliser de fluidifiants bronchiques**

2.3 Chutes avec traumatisme

La chute avec traumatisme représente une complication grave de l'évolution de la pathologie, pouvant survenir aussi bien chez les patients encore ambulants que chez ceux en fauteuil roulant, notamment lors des transferts posturaux.

Conduite à tenir :

- **Éviter autant que possible l'immobilisation** en raison du risque élevé de **perte fonctionnelle**
- **En cas de fractures**, privilégier autant que possible, la **prise en charge chirurgicale** plutôt que l'immobilisation
- **Mobiliser le patient dès que possible** avec l'aide de **kinésithérapeutes spécialisés** dans le domaine des maladies neuromusculaires

2.4 Symptomatologie cardiaque

L'atteinte cardiaque dans la Calpaïnopathie est rare par rapport à d'autres formes de dystrophie musculaire des ceintures, mais documentée très rarement dans la littérature.

2.5 Rhabdomyolyse

La rhabdomyolyse ne constitue pas un élément central du tableau clinique des patients atteints de calpaïnopathie ; cependant l'utilisation de médicaments myotoxiques, les infections virales et une déshydratation marquée peuvent favoriser une élévation brutale des CPK, accompagnée de myalgies, de myoglobinurie et d'un risque d'insuffisance rénale aiguë, en particulier chez les patients encore ambulants et aux premiers stades de la maladie.

Conduite à tenir :

- **Hydratation veineuse abondante** jusqu'à normalisation du taux de CPK et de la fonction rénale
- **Surveillance de la fonction rénale** (créatinine, urée et myoglobine), suivi du **taux de CPK**
- **Surveillance de la kaliémie**

2.6 Précautions médicamenteuses

Contrairement à d'autres pathologies neuromusculaires (ex. la myasthénie, la dystrophie myotonique de type 1), il n'existe pas de contre-indications pharmacologiques absolues chez les patients atteints de calpaïnopathie. La conduite à tenir est celle utilisée pour les pathologies neuromusculaires en général.

Conduite à tenir :

- L'utilisation de **médicaments myotoxiques** tels que les statines, la colchicine et les corticostéroïdes en traitement chronique, doit être évaluée au regard du rapport bénéfice-risque.

- En cas **d'anesthésie générale**, il convient d'**éviter** l'utilisation de la **succinylcholine** et des **agents halogénés**.
- Dans la prise en charge de **la douleur postopératoire**, il est recommandé d'**éviter** autant que possible l'utilisation des **opioïdes** ou des **benzodiazépines** à forte dose en raison du risque accru de dépression respiratoire, en particulier chez les patients présentant une atteinte respiratoire.

Références bibliographiques

1. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol.* juin 2010;17(6):767-73.
2. Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmüller H, Bushby K, EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol.* déc 2007;14(12):1305-12.
3. Angelini C. Calpainopathy. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1313/>
4. Krah M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, et al. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet EJHG.* mars 2019;27(3):349-52.
5. Nigro V, Piluso G. Next generation sequencing (NGS) strategies for the genetic testing of myopathies. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol.* déc 2012;31(3):196-200.
6. Richard I, Simental E, Malfatti E, Staelens C, Eng C. Le registre national des calpainopathies. *Cah Myol.* juill 2022;(25):33-4.
7. Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol.* déc 2009;9(6):314-23.
8. Bartoli M, Richard I. Calpains in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol.* oct 2005;37(10):2115-33.
9. Sahenk Z, Ozes B, Murrey D, Myers M, Moss K, Yalvac ME, et al. Systemic delivery of AAVrh74.tMCK.hCAPN3 rescues the phenotype in a mouse model for LGMD2A/R1. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 10 sept 2021;22:401-14.
10. Degardin A, Morillon D, Lacour A, Cotten A, Vermersch P, Stojkovic T. Morphologic imaging in muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *Skeletal Radiol.* déc 2010;39(12):1219-27.
11. Ghaoui R, Cooper ST, Lek M, Jones K, Corbett A, Reddel SW, et al. Use of Whole-Exome Sequencing for Diagnosis of Limb-Girdle Muscular Dystrophy: Outcomes and Lessons Learned. *JAMA Neurol.* déc 2015;72(12):1424-32.
12. Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol.* mai 2014;33(1):1-12.
13. Cotta A, Carvalho E, da-Cunha-Júnior AL, Paim JF, Navarro MM, Valicek J, et al. Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? *Arq Neuropsiquiatr.* sept 2014;72(9):721-34.

14. Lasa-Elgarresta J, Mosqueira-Martín L, Naldaiz-Gastesi N, Sáenz A, López de Munain A, Vallejo-Illarramendi A. Calcium Mechanisms in Limb-Girdle Muscular Dystrophy with CAPN3 Mutations. *Int J Mol Sci.* 13 sept 2019;20(18):4548.
15. Zatz M, de Paula F, Starling A, Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord NMD.* sept 2003;13(7-8):532-44.
16. Gallardo E, Saenz A, Illa I. Limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Handb Clin Neurol.* 2011;101:97-110.
17. Sacconi S, Camaño P, de Greef JC, Lemmers RJLF, Salviati L, Boileau P, et al. Patients with a phenotype consistent with facioscapulohumeral muscular dystrophy display genetic and epigenetic heterogeneity. *J Med Genet.* janv 2012;49(1):41-6.
18. Fanin M, Nascimbeni AC, Fulizio L, Angelini C. The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy. *Neuromuscul Disord NMD.* mars 2005;15(3):218-24.
19. Stramare R, Beltrame V, Dal Borgo R, Gallimberti L, Frigo AC, Pegoraro E, et al. MRI in the assessment of muscular pathology: a comparison between limb-girdle muscular dystrophies, hyaline body myopathies and myotonic dystrophies. *Radiol Med (Torino).* juin 2010;115(4):585-99.
20. Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol.* oct 2010;20(10):2447-60.
21. Selvaraj S, Dhoke NR, Kiley J, Mateos-Aierdi AJ, Tungtur S, Mondragon-Gonzalez R, et al. Gene Correction of LGMD2A Patient-Specific iPSCs for the Development of Targeted Autologous Cell Therapy. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 4 déc 2019;27(12):2147-57.
22. Straub V, Bertoli M. Where do we stand in trial readiness for autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies? *Neuromuscul Disord NMD.* févr 2016;26(2):111-25.
23. Painkra B, Mallick R, Das S, Kumar P, Chatterjee P. A rare case of late-onset limb-girdle muscular dystrophy: Calpainopathy. *Aging Med Milton NSW.* sept 2022;5(3):237-40.
24. Fardeau M, Eymard B, Mignard C, Tomé FM, Richard I, Beckmann JS. Chromosome 15-linked limb-girdle muscular dystrophy: clinical phenotypes in Reunion Island and French metropolitan communities. *Neuromuscul Disord NMD.* déc 1996;6(6):447-53.
25. Piluso G, Politano L, Aurino S, Fanin M, Ricci E, Ventriglia VM, et al. Extensive scanning of the calpain-3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes. *J Med Genet.* sept 2005;42(9):686-93.
26. Urtasun M, Sáenz A, Roudaut C, Poza JJ, Urtizberea JA, Cobo AM, et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain). *Brain J Neurol.* sept 1998;121 (Pt 9):1735-47.

27. Richard I, Roudaut C, Saenz A, Pogue R, Grimbergen JEMA, Anderson LVB, et al. Calpainopathy—A Survey of Mutations and Polymorphisms. *Am J Hum Genet.* juin 1999;64(6):1524-40.
28. Spinazzi M, Poupiot J, Cassereau J, Leturcq F, Brunereau L, Malfatti E, et al. Late-onset camptocormia caused by a heterozygous in-frame CAPN3 deletion. *Neuromuscul Disord NMD.* mai 2021;31(5):450-5.
29. Liewluck T, Goodman BP. Late-onset axial myopathy and camptocormia in a calpainopathy carrier. *J Clin Neuromuscul Dis.* juin 2012;13(4):209-13.
30. Richard I, Hogrel JY, Stockholm D, Payan CAM, Fougrousse F, Calpainopathy Study Group, et al. Natural history of LGMD2A for delineating outcome measures in clinical trials. *Ann Clin Transl Neurol.* avr 2016;3(4):248-65.
31. Barp A, Laforet P, Bello L, Tasca G, Vissing J, Monforte M, et al. European muscle MRI study in limb girdle muscular dystrophy type R1/2A (LGMDR1/LGMD2A). *J Neurol.* janv 2020;267(1):45-56.
32. Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, et al. Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Muscle Nerve.* avr 2017;55(4):465-9.
33. Savarese M, Di Fruscio G, Torella A, Fiorillo C, Magri F, Fanin M, et al. The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies: Results from 504 patients. *Neurology.* 5 juill 2016;87(1):71-6.
34. Bartoli M, Poupiot J, Vulin A, Fougrousse F, Arandel L, Daniele N, et al. AAV-mediated delivery of a mutated myostatin propeptide ameliorates calpain 3 but not alpha-sarcoglycan deficiency. *Gene Ther.* mai 2007;14(9):733-40.
35. Roudaut C, Le Roy F, Suel L, Poupiot J, Charton K, Bartoli M, et al. Restriction of calpain3 expression to the skeletal muscle prevents cardiac toxicity and corrects pathology in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy. *Circulation.* 3 sept 2013;128(10):1094-104.
36. Lostal W, Roudaut C, Faivre M, Charton K, Suel L, Bourg N, et al. Titin splicing regulates cardiotoxicity associated with calpain 3 gene therapy for limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Sci Transl Med.* 27 nov 2019;11(520):eaat6072.
37. Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, Barohn RJ, Bushby K, Escolar DM, et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol.* mai 2008;63(5):561-71.
38. Restagno G, Romero N, Richard I, Beckmann JS, Pagliano M, Ferrone M, et al. Prenatal diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Neuromuscul Disord NMD.* mai 1996;6(3):173-6.
39. Dinçer P, Leturcq F, Richard I, Piccolo F, Yalnizoglu D, de Toma C, et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol.* août 1997;42(2):222-9.

40. Topaloğlu H, Dinçer P, Richard I, Akçören Z, Alehan D, Ozme S, et al. Calpain-3 deficiency causes a mild muscular dystrophy in childhood. *Neuropediatrics*. août 1997;28(4):212-6.
41. Pollitt C, Anderson LV, Pogue R, Davison K, Pyle A, Bushby KM. The phenotype of calpainopathy: diagnosis based on a multidisciplinary approach. *Neuromuscul Disord NMD*. avr 2001;11(3):287-96.
42. Burke G, Hillier C, Cole J, Sampson M, Bridges L, Bushby K, et al. Calpainopathy presenting as foot drop in a 41 year old. *Neuromuscul Disord NMD*. juin 2010;20(6):407-10.
43. Fadaee M, Kariminejad A, Fattahi Z, Nafissi S, Godarzi HR, Beheshtian M, et al. Report of limb girdle muscular dystrophy type 2a in 6 Iranian patients, one with a novel deletion in CAPN3 gene. *Neuromuscul Disord NMD*. 2016;26(4-5):277-82.
44. Magri F, Nigro V, Angelini C, Mongini T, Mora M, Moroni I, et al. The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle Nerve*. janv 2017;55(1):55-68.
45. Kana V, Kellenberger CJ, Rushing EJ, Klein A. Muscle magnetic resonance imaging of the lower limbs: valuable diagnostic tool in the investigation of childhood neuromuscular disorders. *Neuropediatrics*. oct 2014;45(5):278-88.
46. Fanin M, Nascimbeni AC, Angelini C. Screening of calpain-3 autolytic activity in LGMD muscle: a functional map of CAPN3 gene mutations. *J Med Genet*. janv 2007;44(1):38-43.
47. Sáenz A, Leturcq F, Cobo AM, Poza JJ, Ferrer X, Otaegui D, et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. *Brain J Neurol*. avr 2005;128(Pt 4):732-42.
48. Pénisson-Besnier I, Richard I, Dubas F, Beckmann JS, Fardeau M. Pseudometabolic expression and phenotypic variability of calpain deficiency in two siblings. *Muscle Nerve*. août 1998;21(8):1078-80.